

ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR

(JOURNAL DE MICROBIOLOGIE)

FONDÉES SOUS LE PATRONAGE DE **M. PASTEUR**

PAR

E. DUCLAUX

COMITÉ DE REDACTION :

MM. D^r CALMETTE (A.), directeur de l'Institut Pasteur de Lille;
D^r CHANTEMESSE, professeur à la Faculté de médecine;
D^r LAVERAN, membre de l'Institut de France;
D^r L. MARTIN, directeur du service de Sérothérapie;
D^r METCHNIKOFF, sous-directeur de l'Institut Pasteur;
D^r ROUX, directeur de l'Institut Pasteur;
D^r VAILLARD, membre de l'Académie de médecine.

TOME VINGT-QUATRIÈME

1910

AVEC DIX-SEPT PLANCHES

PARIS

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN (6^e)

QR

1

A475

V.24

1910

PER

ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR

SERODIAGNOSTIC MYCOSIQUE

**Applications au diagnostic de la Sporotrichose et
de l'Actinomycose. — Les coagglutinations
et cofixations mycosiques.**

PAR MM. F. WIDAL, P. ABRAMI, E. JOLTRAIN, ET. BRISSAUD
ET A. WEILL.

L'étude de plusieurs malades, atteints de diverses mycoses en évolution, a permis à deux d'entre nous (1) d'établir qu'au cours de ces affections, le sérum sanguin acquiert des propriétés analogues à celles que déterminent les infections bactériennes. Nous avons montré que ces propriétés pouvaient servir de base à un sérodiagnostic des maladies à champignons.

I. Sporotrichose.

Nos recherches ont porté tout d'abord sur le sérum d'un homme atteint de *sporotrichose* gommeuse disséminée, dont l'observation a été rapportée en détails à la société médicale des hôpitaux (2).

Nous avons pu, dans le sérum de ce malade, déceler un pouvoir agglutinant et un pouvoir anticomplémentaire très énergiques

(1) F. WIDAL et P. ABRAMI, Sérodiagnostic de la sporotrichose par la sporotrichose agglutination. La coagglutination mycosique et son application au diagnostic de l'actinomycose. La réaction de fixation. (*Bull. Soc. méd. hôp.*, 19 juin 1908, p. 947.)

(2) F. WIDAL et A. WEILL, Sporotrichose gommeuse disséminée à noyaux très confluents. (*Bull. Soc. méd. hôp.*, 19 juin 1908, p. 944.)

à l'égard du *sporotrichum Beurmanni*. Mêmes constatations ont été faites ensuite par divers auteurs et par nous-mêmes sur de nombreux sujets atteints de cette mycose, dont les travaux de MM. de Beurmann et Gougerot ont montré la fréquence.

SPOROAGGLUTINATION

On sait que le phénomène de l'agglutination n'est pas spécial aux infections microbiennes et qu'on le retrouve chez les animaux vaccinés contre certains champignons. M. Roger (1) a montré, il y a longtemps déjà, que le sérum des animaux vaccinés contre l'*oïdium albicans* acquiert la propriété d'agglutiner d'une façon spéciale ce parasite. Les recherches sont restées limitées au sérum des animaux vaccinés et jusqu'ici on n'a pas, à notre connaissance, donné de procédés techniques permettant de reconnaître avec certitude des propriétés spéciales au sérum de l'homme atteint de mycose en évolution, ni cherché à édifier sur leur étude une méthode de diagnostic.

Technique. — La recherche de la réaction agglutinante sporotrichosique nécessite l'emploi d'une technique un peu spéciale. Un champignon n'a pas, en effet, la simplicité morphologique d'une bactérie. Le *sporotrichum*, en particulier, présente, aux différents stades de son évolution, et suivant la composition du milieu de culture, des aspects fort divers. Tantôt il se montre surtout constitué par des filaments mycéliens, plus ou moins allongés, fragmentés ou enchevêtrés; tantôt, à ce mycélium s'ajoutent des spores en grande abondance. Or, en étudiant l'action exercée, *in vitro*, par le sérum de notre malade sur les divers éléments du parasite, nous avons pu nous convaincre que cette action ne se manifeste pas sur tous également. Dans une émulsion renfermant à la fois du mycélium et des spores, et additionnée du sérum du malade, le microscope montre en effet que ni les fragments, ni les réseaux mycéliens ne sont influencés. Par contre, entre les mailles de ces réseaux, les spores, d'abord libres, semblent chercher à se réunir, se groupent, et finalement constituent des amas plus ou moins volumineux.

Les spores représentent donc les éléments agglutinables du parasite. Aussi, pour observer cette « sporoagglutination » en toute

(1) ROGER, Modifications du sérum chez les animaux vaccinés contre l'*oïdium albicans*. Soc. de Biol., 4 juillet 1896.

sécurité, et pour mesurer le degré du pouvoir agglutinatif, dont la connaissance est indispensable à l'établissement du sérodiagnostic, est-il de toute nécessité d'isoler les spores du mycélium. Voici, à cet effet, la technique que nous avons indiquée.

Après avoir prélevé, à l'aide de la spatule de platine, les cultures qui doivent servir au sérodiagnostic, on les broie au mortier, puis on les additionne de quelques centimètres cubes d'eau chlorurée à 80/100. Dans l'émulsion très trouble ainsi obtenue, le microscope montre la présence de nombreuses spores, plus ou moins mélangées à des réseaux mycéliens. Le liquide peut contenir presque uniquement des spores; mais, pour obtenir ces éléments parfaitement isolés, il est indispensable de passer l'émulsion au travers d'un filtre en papier Chardin, préalablement mouillé. Le liquide qui passe présente alors un aspect complètement homogène; il ne renferme plus que des spores entièrement libres; le mycélium a été retenu sur le filtre.

Pour servir utilement au sérodiagnostic, cette émulsion doit être suffisamment concentrée : trop clairsemées, les spores ne s'agglutinent en effet que très lentement et forment des amas minimes; trop nombreuses, elles ont tendance à se juxtaposer, et donnent ainsi lieu à de fausses agglutinations. Les émulsions qui renferment de 130 à 150 spores par champ microscopique (ocul. 4, obj. 8 Stiassnie), conviennent le mieux à cette recherche.

A l'aide de telles émulsions, nous avons pu étudier avec grande précision l'action agglutinante du sérum des sporotrichosiques, suivant le procédé de mensuration que l'un de nous a proposé avec M. Sicard pour chiffrer le taux agglutinatif dans la fièvre typhoïde. Une goutte du sérum à éprouver est mélangée, dans une série de verres de montre, à 9, 19, 29, 49, etc., gouttes de l'émulsion de spores, et ces dilutions successives sont examinées au microscope, pendant les deux heures qui suivent le début de l'expérience (1).

Alors que l'émulsion témoin, dépourvue de sérum, se conserve homogène pendant toute la durée de l'expérience, et que les spores qu'elle renferme restent libres, sans montrer aucune tendance à fusionner en amas, voici au contraire ce qu'on observe sur les préparations où le sérum du sporotrichosique a été

(1) Il est utile de conserver, à cet effet, les préparations à la chambre humide, afin d'éviter l'évaporation qui les dessèche et rend très difficile la lecture des résultats.

mélangé à l'émulsion. Déjà, après quelques minutes, les spores s'immobilisent; puis elles se rapprochent les unes des autres, et très rapidement s'agglutinent. Le champ de la préparation est alors typique: il est parsemé d'amas volumineux, faits de l'agglomération en grappes de spores nombreuses, et entre lesquels ne persistent que de très rares éléments isolés. Lorsque des courants se produisent dans la préparation, on voit les amas se mobiliser tout d'un bloc, sans se dissocier. L'agglutination se produit en un mot, avec autant de netteté que celle du bacille d'Eberth impressionné par un sérum typhique.

Variabilité d'agglutination du sporotrichum nécessité d'une culture de choix. — Pour donner de cette réaction une mesure précise, permettant de comparer exactement entre eux les taux agglutinatifs obtenus avec les différents sérums éprouvés, il était nécessaire de rechercher si l'âge de la culture employée, si le milieu utilisé pour son développement, si l'origine du parasite n'exerçaient pas une influence sur le degré de la réaction.

Or, dès nos premières recherches, la mensuration du pouvoir agglutinant du sérum de notre malade nous a fourni des résultats très variables, suivant la culture employée. Ainsi, avec des spores provenant d'une culture vieille d'un mois, l'agglutination s'est montrée positive à $1/800$; avec deux cultures âgées d'un mois et demi et d'origine différente, l'agglutination limite s'effectuait à $1/300$; avec une culture, d'une autre origine encore, et datant de plus d'un an, elle s'arrêtait à $1/200$; enfin, avec une culture vieille de 17 jours, et fournie par le pus de notre malade, elle ne dépassait pas $1/80$.

Afin de préciser l'influence attribuable, dans ces variations du taux agglutinatif, soit à l'âge, soit à l'origine, soit enfin à la composition du milieu de culture, nous avons depuis effectué une série de recherches comparatives à l'aide de 10 échantillons de *sporotrichum*, de provenances diverses. Ces échantillons, semencés le même jour en série, sur différents milieux, étaient par la suite éprouvés aux différents âges de leur développement.

Nous avons pu tout d'abord nous assurer, de la sorte, que la provenance de l'échantillon de *sporotrichum* ne joue pratiquement aucun rôle dans le degré de l'agglutination. Au même âge de leur développement sur un milieu déterminé, les dix échantillons

éprouvés ont été agglutinés à des taux sensiblement identiques par les sérums de sporotrichosiques que nous avons étudiés. Ainsi, avec une culture de son propre échantillon, développé depuis six semaines sur gélose maltosée à 40/0, le sérum de notre malade produit une sporoagglutination à 1/400; parmi les neuf autres échantillons, éprouvés dans les mêmes conditions, cinq ont été agglutinés à ce même taux de 1/400; trois, à 1/300; un à 1/500. La même recherche, effectuée avec les cultures développées sur d'autres milieux (gélose glucosée, gélose simple peptonée, pomme de terre, bouillon glucosé), a fourni, *pour chacun de ces milieux*, des résultats identiques. On peut donc considérer comme sensiblement nulle l'influence qu'exerce l'origine du parasite sur le taux de la réaction agglutinante. Ce résultat, analogue à celui que l'un de nous a établi en ce qui concerne l'agglutinabilité des différentes races de bacille d'Eberth, est intéressant à signaler pour une espèce comme le *sporotrichum Beurmanni*, dont les différents échantillons présentent, au premier abord, un pléomorphisme très remarquable.

Si l'origine de la culture ne joue aucun rôle dans les variations du taux agglutinatif, il n'en est pas de même de l'âge de cette culture, non plus que du milieu sur lequel elle s'est développée. Les recherches très nombreuses que nous avons effectuées nous ont montré qu'à cet égard les spores sporotrichosiques sont loin de présenter dans leur aptitude à l'agglutination, la même fixité que le bacille d'Eberth.

Quel que soit le milieu employé, les *cultures jeunes*, de moins d'un mois, ne fournissent habituellement que des agglutinations minimales. Souvent même, la réaction est alors nulle. Le sérum du premier malade que nous avons observé va servir de type à notre description. Pendant les quatre mois que nous l'avons étudié, ce sérum n'a cessé de manifester une action agglutinante très énergique à l'égard des cultures plus âgées et n'a jamais fourni, avec les spores développées depuis moins de trois semaines, que des réactions minimales, au 1/10, au 1/30, au 1/50; une fois seulement, l'agglutination s'est effectuée à 1/80. Ce n'est que passé ce délai que les cultures fournissent des spores nettement agglutinables.

A cet égard, les différents *milieux* utilisés ne se montrent pas tous également aptes à de fortes agglutinations. Les cultures

développées sur milieux liquides sont en général moins agglutinables que celles effectuées sur milieux solides. C'est ainsi que le 6 août, le sérum de notre malade fournit avec différents échantillons de *sporotrichum*, cultivés en bouillon glucosé, une réaction à 1/200, alors qu'il impressionne à 1/400 et 1/500 les mêmes échantillons, développés sur gélose glucosée et sur gélose maltosée. L'influence exercée ainsi par le milieu de culture sur le degré de l'agglutination du parasite est parfois si intense que des échantillons de même provenance et de même âge, développés depuis des temps égaux sur des géloses glucosées ou maltosées, peuvent être agglutinées à des taux très différents, si la *composition des géloses* où ils ont poussé n'est pas identique.

Il y a donc une variabilité certaine de l'agglutinabilité des spores sporotrichosiques; aussi faut-il savoir les moissonner au bon moment. Dans la pratique de la sporoagglutination sporotrichosique, il est nécessaire de faire choix d'une culture étagée, fournissant des résultats comparables, suivant les différents sérums éprouvés. *Les cultures développées sur gélose glycosée à 4/100, à la température de 30°, et vieilles de 6 semaines à 3 mois*, répondent le mieux à ces conditions. Il est d'ailleurs facile de conserver ces cultures de choix par le *formolage*. Nous nous sommes rendu compte, en effet, que la stérilisation des cultures par les vapeurs de formol ne modifiait en rien leur agglutinabilité. Ce procédé permet donc d'avoir toujours à sa disposition, au laboratoire, une émulsion de spores utilisable pour la recherche du sérodiagnostic.

C'est avec de telles cultures que nous avons décelé, chez notre sporotrichosique, les réactions agglutinantes les plus fortes. Durant toute l'évolution de son affection, la recherche de la sporoagglutination s'est constamment montrée positive, et avec les cultures de choix, s'est toujours effectuée à des taux élevés, oscillant entre 1/200 et 1/800 et le plus généralement autour de 1/500.

La sporoagglutination, ainsi mise en évidence chez notre malade, a été recherchée ensuite chez un grand nombre de sujets atteints de la même affection. Elle a été retrouvée avec une constance presque absolue : dans un cas seulement, observé par MM. Achard et Ramond (1), et concernant une

(1) ACHARD ET RAMOND, *Soc. méd. hôp.*, 23 avril 1909, p. 738.

infection mixte, tuberculo-sporotrichosique, la réaction agglutinante a fait défaut. Dans tous les autres cas, elle s'est montrée fortement positive.

C'est ainsi que deux malades de MM. de Beurmann, Ramond, Gougerot et Vaucher (1) fournissent une réaction à 1/500 et à 1/200; un malade de MM. Achard et Ramond (2) agglutine à 1/500; celui de MM. Gaucher et Fouquet (3) à 1/300; celui de MM. Gaucher, Louste, Abrami et Giroux (4) à 1/1500; celui de MM. Widal et Joltrain (5) à 1/300; ceux de M. Josset-Moure (6) à 1/300, 1/300 et 1/400; celui de MM. Pautrier et Lutembacher (7) à 1/200; celui de MM. Gaucher et Joltrain (8) à 1/300; celui de MM. Burnier et Weill (9) à 1/100. Le malade de MM. Sicard et Descomps (10), celui de MM. Brodier et Fage (11), malgré la disparition presque complète de leurs lésions, agglutinent encore, le premier à 1/600, le second à 1/500. Dans le cas récemment rapporté par M. Landouzy (12) la réaction est positive à 1/300. Le malade de Bruno Bloch (13) fournit une réaction à 1/800; celui de MM. Lebar et Saint-Girons (14) à 1/100; celui de MM. de Beurmann, Gougerot et Verne (15) à 1/200; celui de MM. de Beurmann, Gougerot et Verdun (16) à 1/400; celui de M. Robert Stein (17) à 1/600; celui de MM. Pierre Marie et Gougerot (18) à 1/400; celui de MM. Trémolières et du Castel (19), à 1/400.

(1) DE BEURMANN, RAMOND, GOUGEROT ET VAUCHER. (*Soc. méd. hôp.*, 10 juillet 1908, p. 75.)

(2) ACHARD ET RAMOND. (*Soc. méd. hôp.*, 31 juillet 1908, p. 234.)

(3) GAUCHER ET FOUQUET. (*Bull. Soc. de Dermatologie*, 1908.)

(4) GAUCHER, LOUSTE, ABRAMI ET GIROUX. (*Bull. Soc. Dermatologie*, 1908.)

(5) WIDAL ET JOLTRAIN. (*Soc. méd. hôp.*, 27 novembre 1908, p. 647.)

(6) JOSSET MOURE. (*Soc. méd. hôp.*, 4 décembre 1908, p. 738; *ibid.*, 29 janvier 1909, p. 133; *ibid.*, 31 décembre 1909, p. 948.)

(7) PAUTRIER ET LUTEMBACHER. (*Soc. méd. hôp.*, 1909.)

(8) GAUCHER ET JOLTRAIN. (*Bull. Soc. Dermatologie*, 1909.)

(9) BURNIER ET WEILL. (*Gazette hôpitaux*, 21 septembre 1909, p. 1339.)

(10) SICARD ET DESCOMPS. (*Soc. méd. hôp.*, 26 juin 1908, p. 1021.)

(11) BRODIER ET FAGE. (*Soc. méd. hôp.*, 3 juillet 1908, p. 2.)

(12) LANDOUZY. (*Presse médicale*, novembre 1909.)

(13) BRUNO BLOCH. (*Beihafte zur medizinischen Klinck*, 1909, p. 179.)

(14) LEBAR ET SAINT-GIRONS. (*Bull. Soc. méd. hôp.*, 16 juillet 1909, p. 168.)

(15) DE BEURMANN, GOUGEROT ET VERNE. (*Bull. Soc. méd. hôp.*, 4 juin 1909, p. 1123.)

(16) DE BEURMANN, GOUGEROT ET VERDUN. (*Ibid.*, p. 1128, en note.)

(17) ROBERT STEIN. (*Bull. Soc. méd. hôp.*, 18 juin 1909, p. 1271.)

(18) P. MARIE ET GOUGEROT. (*Bull. Soc. méd. hôp.*, 21 mai 1809, p. 996.)

(19) TRÉMOIÈRES ET DU CASTEL. (*Bull. Soc. méd. hôp.*, 23 avril 1909, p. 735.)

RÉACTION DE FIXATION

La séroagglutination n'est pas la seule propriété que nous ayons pu mettre en évidence dans le sérum de notre malade sporotrichosique. En utilisant la méthode de fixation de Bordet et Gengou, dont l'un de nous a montré avec M. Le Sourd tout le parti qu'on pouvait tirer non seulement pendant la convalescence, mais pendant l'évolution de la fièvre typhoïde, nous avons constaté dans le sérum de notre malade l'existence d'une sensibilisatrice très nette, à l'égard du *sporotrichum Beurmanni*.

Dans cette recherche de la sensibilisatrice, il n'est pas nécessaire de se servir, comme pour la séroagglutination, d'une émulsion ne renfermant que des spores; les émulsions obtenues en délayant dans de l'eau salée à 8/00 les cultures totales, contenant à la fois spores et mycélium, fournissent d'aussi bons résultats. De même l'âge et la nature du milieu de culture sont ici indifférents. La technique que nous avons suivie, n'est qu'une modification de celle de MM. Bordet et Gengou. Un centimètre cube de sérum à éprouver, préalablement chauffé à 56°, pendant 30 minutes, est mélangé à un demi centimètre cube de l'émulsion de *sporotrichum* (1); puis on ajoute à ce mélange 0 c. c. 2 de sérum frais de cobaye dilué de moitié à l'aide d'eau chlorurée à 8/000, et enfin un demi centimètre cube d'eau chlorurée à 8/000. Le tube contenant ces différentes substances, est agité, puis porté à l'étuve à 37°, pendant 4 heures. Au bout de ce temps, on y ajoute 0 c. c. 3 de sérum de lapin anti-mouton, chauffé à 56° pendant 30 minutes, et 0 c. c. 1 d'hématies lavées de mouton, diluées dans 0 c. c. 5 d'eau chlorurée à 6/00. On sait que, dans de pareilles conditions, si le sérum éprouvé renferme une sensibilisatrice, celle-ci, absorbée par la culture mise en sa présence, détermine la fixation du complément du cobaye, pendant la première partie de l'expérience. Ce complément ayant ainsi disparu du mélange, les hématies sensibilisées qu'on y ajoute ne subissent pas d'hémolyse, et se conservent intactes. Au contraire, si l'hémolyse se produit, c'est que le complément n'a pas disparu du mélange, et par conséquent que le sérum éprouvé ne contenait pas de sensibilisatrice.

(1) L'émulsion employée pour cette recherche doit être dense, opaque; elle ne doit pas, toutefois, renfermer de grumeaux.

L'expérience, effectuée dans ces conditions avec le sérum de notre sporotrichosique, s'est constamment montrée positive, durant les quatre mois que ce malade est resté soumis à notre observation.

Il en a été de même pour les autres malades atteints de sporotrichose, chez lesquels la réaction de fixation a été recherchée. Les malades de MM. de Beurmann, Ramond, Gougerot et Vaucher; de MM. Sicard et Descomps, Brodier et Fage, Gaucher et Fouquet, Gaucher, Louste, Abrami et Giroux, Gaucher et Joltrain, Widal et Joltrain, Josset-Moure, Laudouzy, fournissent ainsi une réaction de fixation manifeste. Cette réaction existait également chez le malade de MM. Achard et Ramond, dont le sérum n'agglutinait pourtant pas le *sporotrichum Beurmanni*.

La réaction de fixation, de même que la sporo-agglutination, semblent donc exister de façon pour ainsi dire constante chez tous les sporotrichosiques de types divers.

RECHERCHES DE CONTROLE, A L'AIDE DES SÉRUMS NON MYCOSIQUES.

Il était, bien entendu, nécessaire, pour établir la valeur diagnostique de la sporoagglutination et de la réaction de fixation ainsi constatées chez les sporotrichosiques, de rechercher si le sérum des sujets sains ou atteints d'affections diverses non mycosiques, ne fournissait pas également ces réactions.

En ce qui concerne la recherche de la *sporoagglutination*, aux 25 sérums que nous avons primitivement examinés, nous pouvons en ajouter aujourd'hui 138, ce qui porte à 163, le nombre total de sérums-témoins éprouvés. Ces sérums proviennent de 13 sujets normaux, de 30 syphilitiques, de 31 tuberculeux pulmonaires, de 10 cancéreux, de 10 typhiques, de 10 ictériques, de 8 pneumoniques, de 8 brightiques, de 2 rhumatisants, de 8 lépreux, de 4 hémiplegiques, de 6 cirrhotiques, de 2 méningitiques, de 2 leucémiques, de 2 galeux, de 2 bronchitiques chroniques, de 1 psoriasique, de 3 sujets atteints d'appendicite, de 4 atteints d'angine, de 3 atteints de suppurations tuberculeuses prolongées, 2 d'ulcérations linguales tuberculeuses. Parmi ces 163 sérums éprouvés à l'aide de cultures de choix, 11 seulement ont fourni

une réaction positive. Mais cette réaction s'est toujours effectuée à un taux bien inférieur à celui que l'on observe au cours de la sporotrichose : chez 4 tuberculeux pulmonaires, elle ne dépassait pas $1/20$; chez un psoriasique elle s'effectuait à $1/10$. Deux cancéreux ont agglutiné l'un à $1/30$, l'autre à $1/20$; un lépreux à $1/30$; enfin chez un pneumonique, la réaction allait jusqu'à $1/80$, et chez un ictérique, à $1/60$.

D'ailleurs, la recherche de la *réaction de fixation*, effectuée parallèlement, vient démontrer que les agglutinations ainsi observées ne sont que des réactions fortuites. Nous avons constaté parfois, chez certains malades, l'existence, à certains jours, d'une réaction de fixation positive. Mais, chez ces mêmes malades, le résultat, recherché le lendemain ou le surlendemain, se montrait négatif. Ces variations, d'ailleurs absolument exceptionnelles, s'expliquent aisément par la complexité des facteurs qui interviennent dans la réaction de fixation. Mais chez aucun des sujets précédents que nous avons examinés, même chez ceux qui avaient présenté une réaction agglutinante positive, nous n'avons observé à plusieurs reprises la réaction de fixation.

Nous n'avons constaté qu'une exception à la règle précédente : il s'agit d'un malade de M. Ravaut, atteint de sarcome mélanique, et chez lequel la sporoagglutination s'est montrée nettement positive à $1/100$, et la réaction de fixation, plusieurs fois effectuée, fut trouvée également positive. L'examen somatique de ce malade ne permit de découvrir aucune lésion mycosique, en activité ou guérie. La présence des deux réactions témoignait peut-être cependant de l'existence d'une mycose restée inaccessible à nos moyens d'investigation clinique.

En résumé, il résulte des recherches précédentes que le sérum des sujets sains, de même que celui des malades atteints d'affections non mycosiques de toute nature, est dénué de pouvoir agglutinant et de pouvoir anti-complémentaire à l'égard du *sporotrichum Beurmanni*. Si, de façon tout à fait exceptionnelle, on peut avec certains sérums, obtenir soit une réaction d'agglutination, soit une réaction de fixations positives, ces réactions ne présentent ni constance ni intensité suffisantes; et surtout, elles se montrent dissociées, indépendantes l'une de l'autre. Parmi les 163 sujets non mycosiques que nous avons examinés, nous n'avons en effet constaté qu'une fois l'existence simultanée de la réaction

agglutinante et de la réaction de fixation. Ces résultats prouvent suffisamment toute l'importance qui doit s'attacher à la *recherche des deux réactions : elles se complètent et se contrôlent l'une l'autre.*

ACTION DES SÉRUMS SPOROTRICHOSIQUES EXPÉRIMENTAUX

Il était dès lors intéressant de rechercher si ces deux propriétés humorales, ainsi constatées au cours des sporotrichoses humaines, se retrouveraient également chez les *animaux expérimentalement infectés* par le *sporotrichum Beurmanni*.

A cet effet, nous avons tenté de développer l'infection sporotrichosique chez des chiens et des lapins. Le sérum de ces animaux, examiné avant toute inoculation, était par la suite éprouvé, aux différentes époques de la maladie expérimentale.

Deux *chiens* adultes ont reçu, tous les cinq jours, pendant un mois, une inoculation intrapéritonéale de 10 c. c. d'une émulsion dense de *sporotrichum Beurmanni*. Chez tous deux, l'infection s'est réalisée avec une grande intensité. Au bout de trois semaines, nous avons vu apparaître, en effet, une éruption de gommes cutanées, rapidement ulcérées et suintantes, en nombre tel que le corps des animaux en était littéralement couvert. Les tumeurs, examinées directement au microscope, contenaient en abondance le parasite, parfaitement reconnaissable; ensemencées sur gélose glucosée, elles fournirent au bout de deux semaines des cultures typiques de *sporotrichum*.

Nous avons pu, chez les deux chiens ainsi infectés, étudier en détail le pouvoir agglutinant et le pouvoir anti-complémentaire du sérum.

Avant toute inoculation, le sérum du chien 1 et celui du chien 2 fournirent une *sporoagglutination* très légère, variant suivant l'échantillon employé, de 1/10 à 1/30. Dès les premières inoculations, nous avons vu, chez l'un et l'autre animal, apparaître une réaction agglutinante manifeste. Le chien 1, cinq jours déjà après la première injection, fournit ainsi une *sporoagglutination* positive à 1/200; au bout de 15 jours, il agglutinait à 1/300; la veille de sa mort, survenue au bout d'un mois, il agglutinait à 1/100.

Le chien 2, cinq jours après la première inoculation, agglutina de même à 1/200; depuis cette époque, c'est-à-dire après trois

mois, la réaction se maintenait chez lui au même taux, oscillant entre $1/150$ et $1/300$; la maladie expérimentale continuait son évolution, et si certaines gommès étaient en voie de régression, d'autres, par contre, faisaient encore leur apparition.

Chez ces deux chiens, la *réaction de fixation* se montra également positive, avec une grande intensité. Préalablement à toute inoculation, le sérum de ces animaux ne renfermait aucune sensibilisatrice à l'égard du *sporotrichum Beurmanni*; avec le développement de la maladie, cette sensibilisatrice fit rapidement son apparition, et suivit une évolution parallèle à celle de la réaction agglutinante.

On peut donc conclure de ces recherches que le chien se comporte au point de vue sporotrichose et réaction de fixation, absolument comme l'homme, au cours de la sporotrichose.

2° Chez les *lapins*, les résultats sont beaucoup moins nets, et ce fait tient en grande partie à la résistance parfois considérable que présentent ces animaux à l'infection sporotrichosique.

Quatre lapins adultes ont été inoculés avec une émulsion dense de différents échantillons de *sporotrichum Beurmanni*. L'infection était pratiquée dans la veine marginale de l'oreille, à la dose de 5 c. c. : elle fut effectuée d'abord tous les 5 jours, puis, au bout d'un mois, tous les 15 jours seulement.

Des expériences de contrôle, effectuées chez des lapins sains, nous ayant montré que fréquemment le sérum de ces animaux agglutine le *sporotrichum Beurmanni* à des [taux parfois élevés (jusqu'à $1/200$), nous n'avons choisi, pour être soumis à l'infection sporotrichosique expérimentale, que des animaux dont le sérum ne fournissait au préalable qu'une réaction agglutinante minime : les lapins 3 et 4 agglutinaient seulement à $1/10$, les lapins 1 et 2 à $1/30$.

Malgré les doses massives de cultures inoculées, et malgré la répétition des injections, aucun des lapins en expérience ne présenta la moindre lésion sporotrichosique. Les lapins 1 et 2 succombèrent, le premier au bout de 26 jours; le second au bout de 68 jours; aucune altération d'organes n'était visible à l'autopsie. La culture du sang, de la bile vésiculaire et du foie du lapin 1 fournit des colonies de *sporotrichum*; chez le lapin 2, elle resta stérile. Quant aux lapins 3 et 4, inoculés pour la première fois

le 24 août, ils ne présentaient rien d'anormal 4 mois après, époque à laquelle l'expérience a pris fin.

Parmi les 4 lapins en expérience, 2 seulement, le lapin 1 et le lapin 4, présentèrent une ascension progressive et régulière de leur taux agglutinatif, à la suite des inoculations. Chez le lapin 1, le pouvoir agglutinant, qui était de $1/30$ avant la première injection, s'éleva 13 jours après à $1/50$; au vingt-troisième jour il était de $1/500$; ce même taux de $1/500$ fut constaté également 3 jours plus tard (26^e jour), date de la mort. Chez le lapin 4, le taux de la sporoagglutination s'éleva de même de $1/10$, avant l'injection à $1/50$ (13^e jour), puis à $1/150$ (17^e jour), à $1/300$ (30^e jour). Au bout de 2 mois, le sérum de ce lapin fournit une réaction extrêmement intense, qui s'éleva jusqu'à $1/3000$.

Chez les deux animaux précédents, les inoculations successives de *sporotrichum* ont donc développé manifestement dans le sérum un pouvoir agglutinant très énergique. Il ne semble pas que le fait soit en rapport avec la création de lésions sporotrichosiques, chez ces animaux : aucun d'eux n'a présenté en effet la moindre formation pathologique; à l'autopsie du lapin 1, mort vraisemblablement d'une maladie épidémique qui sévissait à ce moment sur les animaux du laboratoire, nous n'avons constaté aucune altération organique; quant au lapin 4, il était encore bien portant trois mois après le début de l'expérience.

Chez les 2 autres lapins, nous avons vu apparaître, à la suite des inoculations, une réaction agglutinante nette; mais elle n'a présenté ni l'intensité, ni la durée de celle observée chez les animaux précédents.

Le sérum du lapin 2, qui avant l'injection agglutinait le *sporotrichum* à $1/30$, l'agglutinait à $1/100$, 13 jours après. La réaction s'éleva à $1/200$ le 23^e jour, à $1/300$ le 25^e jour; à partir de cette époque, jusqu'au 68^e jour, date de la mort, le taux agglutinatif oscilla constamment entre $1/10$ et $1/50$.

Il en fut de même pour le lapin 3. Avant l'expérience, son sérum agglutinait à $1/10$; 17 jours plus tard, il agglutinait à $1/100$; ce même taux fut retrouvé le 30^e et le 40^e jour; puis la réaction redevint négative.

Il semble donc que, chez ces deux derniers animaux, l'inoculation de *sporotrichum* n'ait fait apparaître qu'un pouvoir agglutinant passager.

La réaction de fixation, que nous avons parallèlement recherchée chez les quatre lapins inoculés, ne nous a donné que des résultats disparates.

La séroréaction, dans cette espèce, est donc loin de présenter la fixité et la constance qu'elle offre chez le chien, et plus encore chez l'homme sporotrichosique.

VALEUR DIAGNOSTIQUE DE LA SÉRORÉACTION SPOROTRICHOSIQUE

La recherche de la sporoagglutination et celle de la réaction de fixation, dans le sérum des sujets atteints de sporotrichose, ne présentent pas seulement un intérêt d'ordre biologique, en établissant la similitude des réactions humorales engendrées par les infections bactériennes et par les infections mycosiques. En matière de sporotrichose humaine, l'intérêt qui s'attache à l'étude de ces propriétés est avant tout d'ordre pratique : leur recherche peut permettre au médecin de porter un diagnostic immédiat ; elles lui donnent la possibilité d'être renseigné par le simple envoi de quelques gouttes de sang dans un laboratoire.

Sans doute, le diagnostic de la sporotrichose est presque toujours facilement assuré non seulement grâce à la constatation des caractères cliniques si particuliers que MM. de Beurmann et Gougerot nous ont appris à connaître, mais aussi grâce aux cultures, dont ces auteurs ont fixé la technique avec tant de précision.

Il n'est toutefois pas sans intérêt d'avoir en main un procédé de recherche, qui grâce à la constatation d'une sporoagglutination et d'une réaction de fixation positives, permet de porter avec certitude un *diagnostic immédiat*. Les observations récemment rapportées par M. Josset-Mourre, par MM. Gaucher et Fouquet, et dans lesquelles l'origine sporotrichosique de lésions absolument atypiques d'aspect a pu être démontrée facilement par le sérodiagnostic, montrant suffisamment l'intérêt pratique qui peut s'attacher à cette méthode.

Le sérodiagnostic n'est pas seulement important pour établir la nature sporotrichosique de lésions en activité. La recherche de la sporoagglutination et de la réaction de fixation chez des sujets dont les gommes sont cicatrisées, peut, comme nous en

avons émis l'hypothèse dès le début de nos recherches (1), servir de base à un *diagnostic rétrospectif*; en outre, elle est susceptible de renseigner sur l'évolution ultérieure de la maladie. Chez plusieurs malades guéris de sporotrichose, MM. de Beurmann, Ramond, Gougerot et Vaucher ont retrouvé une réaction agglutinante manifeste : le pouvoir agglutinant survit donc à l'infection sporotrichosique, et sa constatation peut permettre, dans certains cas, de porter un diagnostic rétrospectif. C'est ainsi que chez un jeune enfant que nous avons observé, et dont les lésions, depuis un an, n'avaient laissé sur les téguments que quelques cicatrices sans caractères spécifiques, la constatation d'une sporoagglutination positive à 1/50, et coexistant avec une réaction de fixation également positive, nous a permis d'affirmer rétrospectivement la nature sporotrichosique de la maladie. Une parente de ce jeune malade est d'ailleurs atteinte, elle aussi, de sporotrichose, comme l'ont établi le sérodiagnostic, de même que la culture des gommes en activité. MM. Brissaud, Gougerot et Gy ont rapporté de même l'observation d'un homme, dont la sporotrichose entièrement guérie, a pu être dépistée par la constatation d'une sporoagglutination positive à 1/50, et d'une réaction de fixation également positive. Le *sporotrichum* a pu être retrouvé, par la culture du mucus pharyngé, chez ce malade. De même MM. Lebar et Barré ont pu, grâce à la constatation d'une agglutination positive à 1/100 et d'une réaction de fixation manifeste, dépister chez un homme la nature sporotrichosique de lésions cicatrisées.

Cette persistance des réactions humorales chez les anciens sporotrichosiques, est, d'autre part, intéressante à un autre point de vue. Lorsque la maladie est définitivement guérie depuis un certain temps, la réaction agglutinante et la réaction de fixation semblent disparaître, ou ne s'effectuent plus que très faiblement. Un des malades de MM. de Beurmann, Ramond, Gougerot et Vaucher, guéri depuis 5 ans, ne donne plus d'agglutination, même à 1/10, et son sérum est de même complètement dépourvu de sensibilisatrice; deux autres, guéris depuis un an environ, n'agglutinent plus, l'un qu'à 1/80, et l'autre qu'à 1/60; chez aucun d'eux, la réaction de fixation n'est positive; une autre malade, dont nous avons pu examiner le sérum grâce à l'obli-

(1) WIDAL ET ABRAMI. (*Loc. cit.*, p. 932.)

geance de M. Louste, guérie depuis un an, ne donne également d'agglutination qu'à 1/30. La persistance, après la guérison définitive apparente, d'une sporoagglutination *s'effectuant à un taux élevé*, en même temps que la persistance d'une réaction de fixation intense, pourra donc peut-être indiquer que la guérison n'est pas réelle, et faire craindre un retour offensif de la maladie. Ces retours ne sont pas impossibles. Chez le malade que nous suivons depuis plusieurs mois, nous avons assisté, sous l'influence de l'absorption quotidienne de 8 grammes d'iodure de potassium, à la régression remarquablement rapide des gommes qui recouvraient le corps en très grand nombre. Or, après un mois, et bien que ce malade n'ait pas cessé pendant un seul jour ce traitement intensif, trois nouvelles gommes apparurent sur la région thoracique. Pendant la phase de guérison apparente, le sérum sanguin de ce malade, éprouvé à plusieurs reprises, a constamment fourni une sporoagglutination très intense, dont le taux oscillait autour de 1/500, Pareille évolution a été observée chez le malade de MM. Gaucher, Louste, Abrami et Giroux; ici encore, malgré l'administration continue du traitement ioduré, une première poussée de gommes sporotrichosiques fut suivie, après deux mois de guérison apparente, d'une poussée nouvelle, confluyente. Dans l'intervalle de deux atteintes, on n'avait constaté aucun fléchissement dans la courbe de l'agglutination (1/1500); la réaction de fixation, de même, fut toujours très intense. Enfin MM. Gaucher et Fouquet ont rapporté l'observation d'un malade qui, atteint il y a deux ans de sporotrichose disséminée et guéri de cette poussée en quelques mois, a présenté, depuis, deux nouvelles atteintes de la maladie. La persistance du *sporotrichum Beurmanni* dans certains organes, et notamment dans le pharynx, où MM. de Beurmann et Gougerot l'ont décelé après la guérison apparente des lésions tégumentaires, rend compte de ces reprises de la maladie. Il sera donc intéressant de poursuivre méthodiquement l'étude de l'agglutination et de la réaction de fixation chez les sporotrichosiques guéris en apparence. La constatation, longtemps après la disparition des lésions, d'une sporoagglutination et d'une réaction de fixation énergiques sera peut-être un important élément de pronostic.

II

Les coagglutinations et cofixations mycosiques, application au diagnostic de l'actinomycose.

Les résultats si précis obtenus chez les sporotrichosiques par l'étude de la réaction agglutinante et celle de la sensibilisatrice nous ont naturellement amenés à effectuer les mêmes recherches chez les sujets atteints d'autres mycoses que la sporotrichose.

Il était intéressant en particulier de se demander si le sérum de ces malades n'exerçait pas une action coagglutinante ou cofixatrice sur le *sporotrichum Beurmanni*, de la même façon que le sérum des sujets atteints d'infections paratyphoïdes peut coagglutiner ou cofixer le bacille d'Eberth, et inversement.

Les recherches nombreuses que nous avons effectuées à ce sujet ont abouti à cette conclusion que tandis que dans tout un groupe de mycoses humaines, le sérum des individus infectés est dénué de toute action sur le *sporotrichum*, au contraire, on observe constamment, au cours de certaines autres, des phénomènes de coagglutination et de cofixation. Nous verrons l'intérêt capital qui s'attache à l'étude de ces phénomènes.

1^o MYCOSES AU COURS DESQUELLES LE SÉRUM RESTE INACTIF
A L'ÉGARD DU SPOROTRICHUM

Au cours des teignes de diverses origines, des *trichophyties* cutanées, du *pityriasis versicolor*, au cours de l'*érythrasma*, du *Favus*, au cours de l'*aspergillose animale*, le sérum sanguin se montre inactif à l'égard du *sporotrichum Beurmanni*, tant au point de vue de la sporoagglutination qu'au point de vue de la réaction de fixation.

Onze malades atteints de teignes, à petites ou à grosses spores, et de trichophytie cutanée, ont été examinés : chez 9 d'entre eux, la sporoagglutination sporotrichosique fut négative, même à 1/10; chez un teigneux, de même que chez un homme atteint de trichophytie du fourreau de la verge, nous avons constaté une réaction très légère, à 1/30.

La réaction de fixation, recherchée parallèlement avec le *sporotrichum Beurmanni*, s'est montrée négative chez tous ces malades.

Mêmes résultats négatifs ont été obtenus avec le sérum de trois malades atteints de pityriasis versicolor confluent, avec celui d'un sujet affecté d'érythrasma, avec celui de trois faviques.

Les sujets atteints de ces différentes maladies se comportent, à l'égard du *sporotrichum Beurmanni*, absolument comme les individus sains ou non mycosiques. Il semble qu'il en soit également de même dans l'*aspergillose*. Nous n'avons pu examiner aucun homme infecté par cette mycose; mais chez plusieurs pigeons aspergillaires, la recherche de la sporoagglutination sporotrichosique et celle de la réaction de fixation sont toujours restées négatives.

Inversement, nous avons étudié l'action des sérums de sporotrichosiques sur les différents parasites des mycoses précédentes. En ce qui concerne la séroagglutination, il nous a été possible, en employant une technique identique à celle qui nous a servi à isoler les spores du *sporotrichum*, d'obtenir des émulsions homogènes de spores de différents *microspora* et *trichophytons*, de même que d'*aspergillus niger* et *fumigatus*. Les sérums de cinq sporotrichosiques n'ont déterminé l'agglutination d'aucun de ces parasites. D'autre part, la réaction de fixation, recherchée en faisant agir ces sérums sporotrichosiques sur des émulsions de Trichophytons, de Microspora, de Favus, d'*Aspergillus*, s'est également montrée négative.

De ces recherches, il est donc légitime de conclure que le sérum des sujets infectés par les mycoses sus-nommées est dépourvu de toute action sur le *sporotrichum Beurmanni*, et, qu'à l'inverse, le sérum des sporotrichosiques est inactif à l'égard des différents agents de ces mycoses.

Ces résultats sont d'autant plus significatifs qu'au cours de certaines au moins de ces maladies à champignons, il nous a été possible de mettre en évidence, dans le sérum des individus qui en étaient atteints, des propriétés humorales spécifiques, s'exerçant sur l'agent même de la maladie. C'est ainsi que si le sérum des teigneux est dépourvu d'action sur le *sporotrichum Beurmanni*, il détermine par contre, le plus souvent, avec des cultures de teignes, des phénomènes d'agglutination et de fixation. Parmi les huit *teigneux* que nous avons examinés à ce point de vue, cinq ont agglutiné des émulsions de teignes à grosses spores à des taux variant entre 1/50 et 1/200: sur onze

sérums, avec lesquels nous avons effectué la réaction de fixation à l'égard des mêmes parasites, sept fois la réaction fut positive et quatre fois légère.

Le sérum des *faviques* semble, de même, acquérir des propriétés spécifiques à l'égard du parasite correspondant. En raison de l'extrême difficulté que l'on éprouve à isoler les spores du champignon, nous avons recherché seulement dans ces cas la réaction de fixation : elle a été nettement positive chez les deux *faviques* que nous avons pu examiner.

Ainsi l'inactivité complète du sérum constatée à l'égard du *sporotrichum Beurmanni*, chez les sujets atteints des différentes mycoses que nous venons d'examiner, ne tient pas à l'absence de toute agglutinine et de toute sensibilisatrice dans ce sérum. Elle semble prouver que les parasites en cause sont biologiquement très différents du *sporotrichum*.

B. MYCOSES FOURNISSANT DES CORÉACTIONS

Il en est tout autrement pour deux autres mycoses, l'actinomyose et le muguet.

1° ACTINOMYCOSE

Dès notre première communication, nous avons montré que le sérum des actinomycosiques donnait, au contact du *sporotrichum Beurmanni* des phénomènes très nets de coagglutination et de cofixation. Ainsi, les sérums de deux malades atteints d'actinomyose en évolution, que nous avons pu étudier grâce à l'obligeance de M. Schwartz et de M. Bresset, agglutinaient l'un et l'autre les spores du *sporotrichum* à 1/150. Ces mêmes spores étaient agglutinées à 1/50 par le sérum d'une personne guérie depuis 9 ans d'une grave actinomyose abdominale, et par le sérum d'une jeune femme qui, après une cure iodurée intensive, semblait depuis six semaines complètement guérie d'une actinomyose cervicale. Le sérum de cette dernière malade nous avait été obligeamment fourni par M. Boidin.

Nous avons pu, depuis, étudier quatre nouveaux cas d'actinomyose. Chez l'un de ces malades, dont l'actinomyose cervicale est en pleine évolution, la sporoagglutination est positive, au taux de 1/100; chez le second, dont les lésions sont guéries depuis

4 ans, la réaction, plusieurs fois recherchée, est restée négative.

Dans un troisième cas, que nous devons à l'obligeance de M. Queyrat, et qui concerne une actinomycose faciale au début, l'agglutination est positive à 1/150; elle s'effectuait de même à 1/100, chez un malade de M. Rieffel, atteint d'actinomycose de la région parotidienne. Enfin, tout récemment, MM. Chauffard et Troisier (1) ont observé au cours d'une actinomycose cervicorachidienne, une sporoagglutination positive à 1/100; la réaction de fixation était également très nette. Grâce à ces deux réactions, MM. Chauffard et Troisier ont pu affirmer chez leur malade l'existence d'un véritable mal de Pott cervical d'origine actinomycosique; ils ont observé de plus le phénomène de cooisonisation. « Là où la clinique disait *actinomycose probable*, la biologie a ajouté, disent-ils, *mycose certaine*. »

La recherche de la réaction de fixation, effectuée parallèlement chez ces malades, à l'aide d'émulsions de *sporotrichum Beurmanni* nous a fourni des résultats comparables. Chez nos sept sujets atteints d'actinomycose de types et d'âges très divers, nous avons pu déceler une réaction de cofixation des plus nettes. Ceux dont les lésions sont en pleine évolution fournissent une réaction très intense; chez ceux dont l'actinomycose est guérie, la même réaction persiste, quoique à un moindre degré. Il est intéressant de constater que chez un de ces sujets, guéri de ses lésions depuis 4 ans, et dont le sérum ne fournit plus de réaction coagglutinante avec le *sporotrichum*, on observe cependant une réaction de cofixation des plus nettes. Il y a là un fait analogue à celui que l'on observe chez certains typhiques, dont le sérum, après la guérison de la maladie, peut avoir perdu tout pouvoir agglutinant sur le bacille d'Eberth, mais continuer cependant à renfermer une sensibilisatrice spécifique à l'égard de cette bactérie.

L'existence si nette des phénomènes de coagglutination et de cofixation constatés dans le sérum des actinomycosiques en présence du *sporotrichum*, nous a conduits à rechercher si les sérums des *sporotrichosiques* ne fournissaient pas les mêmes réactions au contact des cultures d'actinomycoses.

L'agglutination de l'actinomyces est impossible à rechercher

(1) CHAUFFARD ET TROISIER. Actinomycose cervicorachidienne. Evolution clinique et biologique. Guérison. *Revue de médecine*, 10 novembre 1909.

à cause de la morphologie particulière du parasite. Quel que soit le milieu de culture employé, il nous a été impossible, en effet, d'obtenir les spores de l'actinomyces à l'état isolé; le produit de filtration des émulsions renferme presque uniquement des fragments mycéliens, sur lesquels le sérum reste inactif, comme l'un de nous l'avait autrefois constaté avec M. Boidin chez un actinomycosique. C'est là un fait intéressant à noter, car on pouvait supposer que le phénomène de l'agglutination se produirait au contraire aisément avec ces fragments mycéliens courts et ténus, d'apparence bacillaire.

Au contraire, la *réaction de fixation*, recherchée en mettant au contact le sérum des sporotrichosiques ou des actinomycosiques et des émulsions de cultures d'actinomyces, a été constamment positive. Chez sept sporotrichosiques et cinq actinomycosiques que nous avons examinés à ce point de vue, la réaction s'est toujours effectuée en présence de l'actinomyces avec autant d'intensité qu'en présence du *sporotrichum*.

Les recherches précédentes nous permettent de conclure que, de même que le sérum des actinomycosiques fournit avec le *sporotrichum*, des phénomènes de coagglutination et de cofixation, de même et inversement, le sérum des sporotrichosiques cofixe en présence de l'*actinomyces*.

Cette similitude de réactions, ainsi constatée au cours de ces deux mycoses, est corroborée encore par ce fait que les sérums des sujets atteints de mycoses comme les teignes, les trichophyties, les favus, l'érythrasma, avec lesquels on n'observe pas, comme nous l'avons vu, de coagglutination, ni de cofixation avec le *sporotrichum*, sont également inactifs sur l'*actinomyces*.

Enfin, il est une dernière série de constatations, propres à établir la parenté des réactions humorales observées dans la sporotrichose et dans l'actinomycose : elles sont tirées de l'étude des malades atteints de *muguet*.

2^o MUGUET

Dès le début de nos recherches, nous avons constaté que le sérum des sujets porteurs de muguet fournit avec le *sporotrichum Beurmanni* une *sporoagglutination* positive. Chez deux tuberculeux, atteints de muguet bucco-pharyngé, nous avons observé

en effet une réaction agglutinante des plus nettes, à 1/50 dans un cas, à 1/100 dans l'autre. Depuis, nous avons eu l'occasion d'examiner trois nouveaux cas de muguet : la coagglutination, avec les spores du *sporotrichum*, a été recherchée à maintes reprises; elle s'est effectuée chez deux de nos malades, à 1/150; chez le troisième à 1/100.

Ce phénomène de coagglutination, déterminé au contact du *sporotrichum* par les sérums des malades atteints de muguet est d'autant plus remarquable, que ces sérums n'exercent sur les éléments du *muguet* qu'une action agglutinante minime. On sait avec quelle facilité s'obtiennent des émulsions homogènes des spores de ce parasite; en filtrant sur papier Chardin, le produit du délayage, dans l'eau chlorurée à 8/1000, d'une petite quantité de culture de muguet développée sur carotte, on obtient un liquide renfermant une très grande abondance de spores isolées. La recherche de l'agglutination, effectuée à l'aide de ces émulsions chez nos malades porteurs de muguet, ne nous a jamais fourni que des résultats très faiblement positifs, variant de 1/10 à 1/50. Au contraire, ces mêmes sérums coagglutinaient, nous l'avons vu, les spores du *sporotrichum* aux taux de 1/50, 1/100, 1/150.

Dans le muguet, comme dans l'actinomycose, cette réaction de coagglutination est doublée par une réaction de *cofixation*. Le sérum des cinq malades atteints de muguet, que nous avons étudiés, fournit en effet constamment, en présence du *sporotrichum*, une réaction de fixation très intense.

L'étude de la coagglutination et de la cofixation sporotrichosique, chez les malades porteurs de muguet nous a permis de constater toute la précision de ces réactions humérales. Chez plusieurs sujets, traités dans notre service pour des affections diverses, non mycosiques, la constatation d'une sporoagglutination et d'une réaction de fixation positives nous a permis en effet de dépister l'apparition du muguet. Dans un cas, le séro-diagnostic a précédé de vingt-quatre heures la constatation de la stomatite crémeuse, fournissant ainsi la preuve de la précocité des réactions humérales que peut engendrer même une infection de surface, comme le muguet.

Une jeune femme, atteinte de fièvre typhoïde, n'avait durant son infection, jamais fourni d'agglutination ni de fixation avec le

sporotrichum. Au bout de quelque temps, cette malade fit une angine crémeuse, et dès le lendemain apparaissaient dans son sérum les propriétés agglutinante et sensibilisatrice. La sporoagglutination était positive à 1/50; la réaction de fixation était également positive, au contact du *sporotrichum* et de l'*oïdium*. De même, chez deux tuberculeux cavitaires, la constatation d'une sporoagglutination positive nous a fait examiner la gorge, et l'existence d'un muguet pharyngé nous a donné l'explication de cette réaction.

Enfin, chez une malade atteinte de fièvre typhoïde légitime, et dont le sérum, examiné à plusieurs reprises, s'était montré inactif à l'égard du *sporotrichum*, nous avons vu à certain moment apparaître une sporoagglutination positive à 1/150. L'examen de la gorge, à ce moment, ne montrait aucune lésion de muguet. Mais l'ensemencement du mucus pharyngien fournissait, au bout de quelques heures, de nombreuses colonies d'*oïdium* et, dès le lendemain, le muguet buccal devenait évident. La mort étant survenue quelques jours plus tard, l'autopsie montra la présence d'un muguet très confluent de l'œsophage et de tout le tube digestif. Il est possible que la sporoagglutination constatée chez cette malade ait été en rapport avec ces lésions du tube digestif ayant précédé peut-être le muguet buccal; la séroréaction fut en tout cas antérieure à toute manifestation oïdienne cliniquement appréciable.

Nous avons recherché également de quelle façon se comportait le sérum des *sporotrichosiques*, au contact des spores du muguet. Chez huit sujets atteints de sporotrichoses de types divers, nous avons obtenu des réactions de fixation manifestes, en employant, comme antigène, des émulsions d'*oïdium albicans* de différentes provenances.

Il existe donc, entre le muguet et la sporotrichose, la même parenté de réactions humorales qu'entre la sporotrichose et l'actinomyose. Pour achever d'établir cette parenté il restait à étudier l'action croisée exercée par les sérums d'actinomycosiques et les sérums d'oïdiomycosiques sur l'*oïdium* et l'actinomyces. Cette action se montra évidente. Tous les sérums d'actinomycosiques que nous avons pu examiner, fournissaient une réaction de fixation positive, non seulement avec l'*actinomyces* et le *sporotrichum*, mais avec le muguet. A l'inverse, les sérums

de nos cinq malades atteints de muguet ont donné une réaction de fixation aussi énergique avec l'*actinomyces* qu'avec le *sporotrichum* et l'*oïdium*.

Il résulte des constatations précédentes qu'au point de vue des réactions qu'elles font apparaître dans les humeurs des infectés, ces trois mycoses : *sporotichose*, *actinomybose* et *muguet* présentent entre elles une très grande parenté. Les phénomènes si nets de coagglutinations et de cofixations croisées que l'on constate chez les sujets atteints de l'une ou l'autre de ces maladies, en témoignent. Ces trois mycoses forment, à ce point de vue, un groupe nosologique bien distinct de celui d'autres affections à champignons, comme les teignes, les trichophyties, les microsporoses, l'aspergillose, le favus, au cours desquelles les réactions de coagglutination et cofixation à l'égard des parasites du premier groupe font complètement défaut.

VALEUR DIAGNOSTIQUE DES COAGGLUTINATIONS ET COFIXATIONS

SÉRODIAGNOSTIC DE L'ACTINOMYCOSE

L'existence des phénomènes de co-agglutination et de cofixation, déterminés au contact de la spore sporotrichosique par le sérum des malades atteints d'actinomybose et de muguet, comporte au point de vue pratique, une importance de premier ordre.

On sait combien peut être, en clinique, difficile à porter le diagnostic d'*actinomybose*. Il faut compter avec l'absence fréquente des « grains jaunes » dans les lésions ouvertes, à certains moments de l'observation, et avec l'extrême difficulté d'obtenir des cultures du parasite. D'autre part, il est le plus souvent impossible de reconnaître la nature des manifestations profondes, viscérales, de la maladie.

La connaissance des réactions humorales développées dans le sérum des actinomycosiques pourra désormais être d'une très grande utilité pour le clinicien. Nous avons vu que la morphologie particulière de l'*actinomyces*, l'impossibilité d'obtenir des émulsions de ses spores, rendent impraticable la recherche de l'agglutination directe de l'*actinomyces* par le sérum de l'actinomycosique. De même, la réaction de fixation, étudiée

sur des émulsions d'actinomyces, demande un outillage spécial et nécessite l'entretien permanent, dans les laboratoires, de cultures de ce champignon, dont la vitalité est souvent précaire. Ces conditions rendent peu pratique la recherche directe de la réaction de fixation chez les actinomycosiques.

Au contraire, les phénomènes de sporoagglutination et cofixation observés chez ces sujets, dont le sérum est mis au contact du *sporotrichum Beurmanni*, peuvent être exploités très utilement pour le sérodiagnostic de la maladie. La spore du *sporotrichum*, en raison de l'extrême facilité de sa culture et de sa dissociation, est une spore de choix pour ces recherches. La coagglutination produite à son contact par le sérum des actinomycosiques, loin de gêner, devient un élément très important de diagnostic. En présence d'une affection dont on soupçonne la nature actinomycosique, la constatation d'une agglutination positive pour le *sporotrichum Beurmanni* ne permet évidemment pas, à elle seule, de porter un diagnostic spécifique, mais elle indique qu'il s'agit d'une mycose appartenant à un groupe dont l'actinomycose fait précisément partie. La signification de cette sporoagglutination sera rendue plus évidente encore, par la coexistence d'une réaction de cofixation également positive, réaction qui, jusqu'ici, n'a jamais fait défaut chez les actinomycosiques que nous avons observés.

Le diagnostic une fois restreint, de la sorte, à un groupe particulier de mycoses, l'examen clinique du malade, les caractères et l'évolution même de ses lésions achèveront, dans la plupart des cas, d'établir qu'il est atteint d'actinomycose.

Par cette recherche de la coagglutination, doublée par celle de la cofixation, nous avons pu reconnaître, chez deux malades de notre service, la nature actinomycosique de lésions dont le diagnostic, jusque-là, était impossible à porter. La culture, dans un cas, la guérison très rapide par le traitement ioduré, dans l'autre, sont venus confirmer les données de la séroréaction.

Il en a été de même pour deux autres malades, dont nous avons pu examiner le sérum grâce à l'obligeance de M. Rieffel et de M. Queyrat. Chez le premier, porteur depuis un mois d'une tumeur fistulisée de la région parotidienne, la sporoagglutination se montrait positive à 1/100; la réaction de cofixation était également positive. Cependant l'examen direct

du pus des fistules, et sa culture étaient restés négatifs. L'ablation d'une partie de la tumeur montra qu'il s'agissait d'une lésion inflammatoire folliculaire, ne renfermant aucun bacille de Koch. Le traitement ioduré fut institué, et le malade guérit très rapidement.

Dans le second cas, il s'agissait d'une tumeur développée depuis six semaines à la face interne de la joue, et qui présentait l'aspect d'une gomme ulcérée. L'absence de tout antécédent syphilitique, de même que résultat négatif de la réaction de Wassermann, firent penser à l'actinomycose. La sporoagglutination, recherchée alors, se montra positive à 1/150; la réaction de fixation fut également positive. Le malade fut donc soumis au traitement ioduré, et en 10 jours, la guérison était complète.

Ainsi, dans les cas que nous venons de relater, la recherche de la séroréaction, seule, permit de reconnaître la nature actinomycosique de lésions dont il était impossible d'établir le diagnostic par la clinique.

Il eût été intéressant de pouvoir appliquer les mêmes recherches aux *bovidés*, qui sont si souvent infectés par l'actinomyces. Les observations que nous avons effectuées sur ces animaux nous ont montré que pareille méthode de diagnostic leur est inapplicable. D'une part en effet, le sérum de bœufs normaux, reconnus à l'autopsie indemnes de toute lésion actinomycosique, fournit très fréquemment, au contact des spores du *sporotrichum*, une coagglutination très intense, s'effectuant à 1/400, 1/500 et même plus. D'autre part, le sérum des bœufs actinomycosiques peut ne pas agglutiner les mêmes spores avec plus d'intensité. Dans l'un et l'autre cas, d'ailleurs, la réaction peut, chez le même animal, se montrer paradoxale, existant à certains jours, pour disparaître à d'autres. Il en est également ainsi de la réaction de fixation. Recherchée à l'aide d'émulsions de *sporotrichum* de muguet et d'*actinomyces*, elle a été tout aussi irrégulière, positive chez des animaux normaux et négative chez des actinomycosiques.

Il n'y a là rien de comparable aux réactions si précises et si constantes que nous avons observées au cours de l'actinomycose humaine.

DÉDUCTIONS BOTANIQUES

Les phénomènes de coagglutination et de cofixation mycosiques que nous venons d'étudier ne sont pas seulement importants à connaître pour le médecin. On sait combien sont délicates, en matière de mycologie, les questions de classification des espèces. Il n'est peut-être pas sans intérêt d'exploiter, à ce point de vue, les résultats fournis par le sérodiagnostic mycosique.

Les faits que nous avons relatés jusqu'ici montrent, en effet, que des espèces morphologiquement très éloignées, comme le *sporotrichum Beurmanni*, l'*actinomyces*, le *muguet*, sont réunies dans une même classe par la communauté des réactions sériques qu'elles provoquent dans l'organisme, alors que d'autres espèces, comme les *Trichophytons*, les *Kérions*, les *Aspergillées*, le *Favus* s'en séparent complètement à ce point de vue.

Nous avons pu, grâce à l'obligeance de M. Binot, expérimenter sur un grand nombre d'espèces mycosiques. De cette étude, nécessairement très longue et délicate, un certain nombre de faits se dégagent dès maintenant.

Tout d'abord, la constatation des phénomènes de cofixation obtenus à l'égard de l'*actinomyces* avec les sérums des sporotrichosiques et des sujets atteints de muguet, nous a conduits à rechercher les mêmes phénomènes à l'aide de cultures d'autres oospora, telles que : *O. Madurae*, *O. Eppinger*, *O. Gabritchewsky*, *O. Affanasiew*, *O. Deci* (1). Botaniquement, ces espèces sont, on le sait, très voisines de l'*actinomyces*. Nous avons donc recherché si les sérums de sporotrichosiques, d'actinomycosiques, d'oïdiomycosiques, qui, tous fournissent une réaction de fixation positive avec les cultures d'*actinomyces*, la fourniraient également avec les cultures de ces oosporées.

En ce qui concerne l'*O. Madurae*, variété pathogène qui engendre l'affection connue sous le nom de « Pied de Madura », les résultats de nos recherches ont été très nettement positifs : sur sept sérums de sporotrichosiques éprouvés, six ont donné avec cette espèce une réaction de fixation complète; le septième a donné une réaction positive, mais légère. Trois sérums d'*acti-*

(1) Nos premiers résultats à ce sujet ont été consignés dans une communication à la Société médicale des Hôpitaux, le 27 novembre 1908.

nomycosiques ont fourni de même une réaction complète. Enfin, avec quatre sérums de malades atteints de *muguet*, trois fois la réaction fut positive et une fois seulement négative. Parmi les 15 sérums, témoins expérimentés, un seul celui d'un urémique à sérum lactescent fournit un résultat positif; avec tous les autres, la réaction fut complètement négative.

Nous avons obtenu, avec les autres variétés d'oospora des résultats identiques.

Les *Oospora* *Madurae*, Eppinger, Deci, Affanasiew, Gabritchensky, qui botaniquement se rangent tout à côté de l'actinomyces, se comportent, en un mot, absolument comme cette espèce, dans l'épreuve de la cofixation. Groupement botanique et groupement biologique sont ici parfaitement superposables.

Il est une autre classe de parasites qu'il était intéressant d'étudier encore à ce point de vue : les *saccharomycètes*, dont la parenté avec le muguet a été défendue par certains savants. Nous avons pu expérimenter à l'aide de plusieurs espèces de levures, dont certaines pathogènes : les levures *Curtis*, *Plimmer*, *Blanchard*, *l'oidium luteum*, le *S. granulatus*, le *S. caprae*, le *S. lithogenes*.

Bien que les résultats obtenus avec ce nouveau groupe de parasites ne présentent pas la même constance que ceux fournis par l'étude des oosporées, on peut voir cependant, par la lecture du tableau ci-contre, qu'ils autorisent, dans l'ensemble, la conclusion suivante : les sérums de sporotrichosiques, d'actinomycosiques, de malades atteints de muguet, fournissent avec les levures précitées une réaction de fixation positive, beaucoup plus souvent que les sérums témoins.

Les phénomènes de cofixation conduisent ainsi à rapprocher dans un même groupement biologique, à côté du *sporotrichum Beurmanni* et du *muguet* : l'*actynomices* et les *oospora* d'une part, les *levures*, ou tout au moins certaines d'entre elles, d'autre part.

Nous avons vu, au contraire, que d'autres espèces, les *trichophytons*, le *Favus*, les *Aspergillées*, s'écartent entièrement du groupe précédent, en ce sens qu'elles ne fournissent pas, avec les sérums des sporotrichosiques, des actinomycosiques, des sujets atteints de muguet, les mêmes phénomènes de cofixation. Il

faut ajouter aux espèces de ce second groupe deux autres classes de parasites : les *Pénicillées* et les *Mucorinées*. En faisant agir sur des émulsions de *Pénicillium glaucum*, de *P. digitatum*, de *P. Candidum* le sérum de nos malades infectés par le *sporotrichum*, l'*actinomyces* ou le *muguet*, nous n'avons jamais observé

| LEVURES | SÉRUMS DE MYCOSIQUES | | | | | | SÉRUMS-TÉMOINS | |
|-----------------|----------------------|---------|------------------|---------|---------|---------|----------------|---------|
| | Sporotrichosiques | | Actinomycosiques | | Muguet. | | R. pos. | R. nég. |
| | R. pos. | R. nég. | R. pos. | R. nég. | R. pos. | R. nég. | | |
| Curtis'..... | 5 cas. | 0 cas. | 2 cas. | 0 cas. | 3 cas. | 1 cas. | 3 | 12 |
| Blanchard | 9 » | 4 » | 3 » | 1 » | 2 » | 0 » | 3 | 9 |
| Plimmer | 5 » | 0 » | 2 » | 0 » | 1 » | 0 » | 1 | 5 |
| O. luteum.... | 2 » | 1 » | 2 » | 1 » | 2 » | 1 » | 0 | 3 |
| S. granulatus. | 4 » | 1 » | 2 » | 0 » | 3 » | 0 » | 0 | 8 |
| S. lithogenes . | 2 » | 0 » | 2 » | 0 » | 3 » | 0 » | 1 | 5 |
| S. Capræ | 4 » | 1 » | 3 » | 1 » | 4 » | 1 0 | 1 | 7 |

de réaction de fixation positive. Il en a été de même pour les cultures de *Mucor Regnieri*, de *M. Trucheri*, de *Rhizomucor*; de même aussi pour celles de *Rhizopus nigricans*.

L'ensemble des résultats qui précèdent montre l'intérêt qui peut s'attacher, pour le botaniste, à la recherche des réactions humorales au cours des mycoses. L'étude, poursuivie parallèlement, de ces propriétés biologiques et des propriétés morphologiques des parasites végétaux, pourra sans doute fournir de nouveaux arguments, en faveur du rapprochement ou au contraire de la séparation de ces espèces.

Conclusions.

Nous avons eu, avant tout, pour but dans ce mémoire, de faire ressortir l'intérêt que peut présenter, pour le médecin, la connaissance des propriétés humorales développées dans le sérum des malades atteints de mycoses. Il nous paraît utile de résumer à ce point de vue les conclusions qui se dégagent de l'ensemble de nos recherches.

I. Le sérum des sujets atteints de *Sporotrichose* possède deux propriétés fondamentales, qu'il est très facile de mettre en évidence, et dont l'étude permet un sérodiagnostic immédiat de cette maladie : la propriété agglutinante et le pouvoir anticomplémentaire, à l'égard du *Sporotrichum Beurmanni*. Ces deux propriétés existent presque toujours simultanément : elles se complètent par conséquent et se contrôlent l'une l'autre.

a) La recherche de la *réaction agglutinante* nécessite une technique un peu particulière, en raison de ce fait que seules les spores du *sporotrichum* représentent l'élément agglutinable du parasite; d'où le nom de *sporoagglutination* que nous avons proposé. Il est très facile d'obtenir ces spores à l'état isolé, en filtrant sur papier Chardin une émulsion de culture totale dans l'eau chlorurée physiologique : les spores seules traversent ce filtre.

D'autre part, toute culture de *sporotrichum* ne peut servir indifféremment pour la recherche de la sporoagglutination. Les spores du parasite présentent en effet une grande variabilité dans leur aptitude à l'agglutination, suivant leur âge et le milieu de culture. Ce sont les cultures développées à la température du laboratoire, sur gélose glycosée de Sabouraud, et vieilles de 6 semaines à 3 mois, qui fournissent les spores les plus agglutinables. La stérilisation par le formol n'altérant en rien leur agglutinabilité, il est aisé de conserver des cultures préalablement éprouvées, pour la recherche de la sporoagglutination.

A l'aide des émulsions de spores ainsi obtenues, on peut, par la méthode des dilutions successives, mesurer le pouvoir agglutinant des sérums, aussi exactement qu'on chiffre le taux agglutinatif dans la fièvre typhoïde.

Alors que le sérum des sujets sains ou atteints d'affections non mycosiques, ne fournit que des sporoagglutinations nulles ou positives seulement à 1/10, 1/30, avec le sérum des sporotrichosiques au contraire, on obtient des réactions très intenses, et qui ont oscillé, chez la plupart des malades observés jusqu'ici, autour de 1/200, 1/300, 1/400.

b) Cette réaction agglutinante est doublée par la *réaction de fixation*, qui permet de déceler, dans le sérum des sporotrichosiques, une sensibilisatrice à l'égard du *sporotrichum Beurmanni*. Cette réaction de fixation, recherchée par une technique

semblable à celle de Bordet-Gengou, peut être effectuée à l'aide d'une culture quelconque de *sporotrichum* : point n'est besoin, comme pour la sporoagglutination, de séparer les spores du mycélium; de même, l'âge et le milieu de la culture sont indifférents.

Alors que chez les sujets normaux, ou atteints d'affections non mycosiques, la réaction de fixation est négative, elle s'est montrée au contraire positive, avec une très grande intensité chez tous les sporotrichosiques examinés jusqu'ici. Sa recherche vient donc contrôler en quelque sorte, celle de la sporoagglutination; la constatation, chez un malade, et à un taux élevé, des deux réactions, permet un sérodiagnostic immédiat de sporotrichose.

Réaction agglutinante et réaction de fixation suivent le plus souvent, au cours de l'évolution de la sporotrichose, une marche parallèle. Non seulement elles persistent pendant toute la phase active de la maladie, mais elles survivent à sa guérison, pendant un temps plus ou moins long. Aussi, leur recherche peut-elle être exploitée pour faire le *diagnostic rétrospectif* de cette mycose.

II. La spore du *sporotrichum Beurmanni* n'est pas agglutinée seulement par le sérum des sporotrichosiques, et ce sérum n'est pas non plus le seul à produire au contact du *sporotrichum* une réaction de fixation positive. On observe, en effet, avec le sérum des sujets atteints de certaines autres mycoses, des phénomènes de coagglutination et de cofixation très importants. Loin de gêner, ces phénomènes peuvent au contraire être utilisés pour un séro-diagnostic de ces mycoses.

a) Tout d'abord, en effet, le nombre des mycoses au cours desquelles s'observent ces phénomènes de coagglutination et de cofixation sporotrichosiques est très restreint. Le sérum des malades atteints de *trichophyties*, de *teignes*, de *favus*, d'*érythrasma*, de *pyritiriais versicolor*, celui des animaux infectés par l'*aspergillus*, sont dénués de toute action coagglutinante ou cofixatrice sur le *sporotrichum*; et inversement.

Au contraire, il est deux mycoses, dans lesquelles ces réactions s'observent constamment : le *muguet* et l'*actinomycose*.

b) Le sérum des sujets atteints de *muguet* coagglutine les spores du *sporotrichum* à des taux variant entre 1/50 et 1/150;

cette coagglutination, ainsi observée dans une mycose dont les lésions sont pourtant si superficielles, apparaît très précocement : nous l'avons vue, dans un cas, précéder de 24 heures les manifestations cliniques du muguet.

Ici encore, la réaction coagglutinante est doublée par une réaction de cofixation et inversement, le sérum des sporotrichosiques fournit une réaction de fixation positive, avec les cultures du muguet.

c) Il en est de même pour l'*actinomycose*. Le sérum de tous les actinomycosiques examinés jusqu'ici nous a fourni au contact des spores du *sporotrichum Beurmanni* des coagglutinations manifestes, s'effectuant à des taux variant entre 1/50 et 1/150. Ces taux, pourtant déjà très élevés, sont bien différents de ceux de 1/400, 1/500, qui sont communément observés chez les sporotrichosiques.

La réaction de coagglutination, chez les actinomycosiques, est accompagnée, comme pour le muguet, d'une réaction de cofixation, et, à l'inverse, le sérum des sporotrichosiques cofixe en présence des cultures de l'actinomyces.

d) Les phénomènes de coagglutination et de cofixation, ainsi observés chez les malades atteints d'actinomycose, comportent au point de vue pratique, une importance de premier ordre : ils permettent en effet d'orienter vers un sérodiagnostic immédiat de cette affection, dont les manifestations profondes, viscérales, ont jusqu'ici échappé à l'investigation clinique.

Le *sérodiagnostic direct* de l'actinomycose ne peut être effectué en pratique : la recherche de la réaction agglutinante est rendue impossible par ce fait que le sérum des actinomycosiques est dénué d'action sur le mycélium de l'actinomyces ; la recherche de la réaction de fixation, qui pourtant se montre positive, nécessite l'emploi de cultures d'actinomyces, toujours très difficiles à obtenir et à entretenir dans un laboratoire.

Au contraire, les réactions de coagglutination et de cofixation déterminées au contact du *sporotrichum* par les sérums actinomycosiques rendent possible un *sérodiagnostic indirect* de l'actinomycose.

En raison de l'extrême facilité de sa culture et de sa dissocation, la spore du *sporotrichum* est une spore de choix pour ces recherches. Lorsque le problème se pose, au lit du malade, de

savoir s'il ne s'agit pas d'une manifestation de l'actinomyose la constatation d'une sporoagglutination et d'une réaction de fixation positives pour le *sporotrichum Beurmanni* indique que l'on est en présence d'une mycose appartenant à un groupe dont l'actinomyose fait précisément partie. En orientant ainsi le diagnostic, cette séroréaction indirecte peut aider à trancher le problème posé par la clinique. Elle nous a permis, dans plusieurs cas, de reconnaître la nature actinomycosique de lésions dont le diagnostic, jusque-là, était impossible à établir.



LE CHOLÉRA A SAINT-PÉTERSBOURG

Quelques essais de sérothérapie anticholérique.

PAR LE D^r A.-T. SALIMBENI

Lors de l'épidémie de choléra qui a sévi en Russie pendant l'automne 1908, nous avons pour la première fois expérimenté, sur un certain nombre de malades mis à notre disposition par le professeur Levin, dans son service à l'hôpital Pierre et Paul de Saint-Pétersbourg, la valeur curative du sérum anticholérique préparé à l'Institut Pasteur de Paris, d'après la méthode préconisée par Roux, Metchnikoff et Salimbeni (1).

Ces premiers essais, bien qu'ayant porté dans une très large proportion sur des cas graves et très graves, donnèrent des résultats très encourageants, et si nous avons attendu jusqu'à aujourd'hui, avant d'en faire connaître le résultat, c'est que nous avons compté pouvoir, pendant l'année courante, reprendre ailleurs nos expériences, et réunir un nombre d'observations suffisantes pour préciser dans quelles conditions et jusqu'à quel point le sérum anticholérique pourra être efficacement employé dans le traitement du choléra humain.

Suffisamment éclairés par la première série d'essais, nous aurions tâché, dans une deuxième, de procéder de façon à ce que les résultats obtenus chez les malades traités par le sérum fussent corroborés par les observations d'un nombre égal de malades témoins, traités par des doses comparables de sérum normal de cheval, ou, dans le cas où celui-ci aurait manifesté une action quelconque nuisible, par les différents moyens thérapeutiques non spécifiques préconisés. L'occasion de reprendre nos expériences ne tardera probablement pas à se présenter; mais en attendant, comme la sérothérapie anticholérique est en ce moment à l'ordre du jour, nous nous sommes décidé à faire connaître les résultats de nos premières observations qui, bien que peu nombreuses, pourront, nous l'espérons, fournir des indications utiles à tous ceux qui s'intéressent à cette importante question.

Mais avant tout et pour bien préciser le milieu épidémique dans

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*. Mai 1896.

lequel nous avons opéré, quelques mots sur le choléra à Saint-Petersbourg et ses caractères de gravité au moment de nos essais.

Le choléra à Saint-Petersbourg.

C'est en 1906 que le choléra, de ses foyers de l'Inde, après avoir franchi la Perse (1903-1904-1905), fit son apparition à Bakou et Tiflis dans la Transcaucasie d'abord et bientôt sur le territoire de la Russie d'Europe.

Depuis, tous les ans, surtout au retour de la bonne saison, des cas plus ou moins nombreux de choléra étaient signalés à Astrakan, Tsaritzine, Samara, Samarkand, Saratoff et dans d'autres localités sur le parcours du Volga et du Don.

En 1908 les premiers cas furent constatés, vers la moitié du mois de juillet, à Astrakan, mais bientôt la maladie, gagnant de proche en proche en remontant le Volga, fit des victimes nombreuses dans un grand nombre de villes des différents gouvernements qui se trouvent sur le parcours de ce fleuve; on comptait déjà à la fin du mois d'août 3,141 cas et 1,505 décès.

A Saint-Petersbourg on avait remarqué, depuis le mois de mai, que le nombre des décès causés par les maladies gastro-intestinales était au-dessus de la moyenne des autres années et que les adultes, surtout pendant le mois d'août, figuraient en grand nombre parmi les décès. Cene fut cependant que le 26 août, que le premier vibrion fut isolé par le professeur Th. Tchistovich du contenu intestinal d'un individu ayant succombé à une forme très grave d'entérite aiguë, et, presque en même temps, un deuxième cas était bactériologiquement diagnostiqué à l'Institut de Médecine expérimentale. Comme on n'a pas pu, d'une façon précise, déterminer comment le choléra est arrivé à Saint Pétersbourg, nous ne savons pas, même approximativement, à quel moment a commencé l'épidémie, et tout porte à croire que les premiers cas passèrent inaperçus. Une fois l'alarme donnée, nous voyons en effet que des cas de choléra de plus en plus nombreux sont signalés dans presque tous les quartiers de la ville : on comptait déjà 314 cas pendant la première semaine; 2,046 pendant la deuxième; 2,437 pendant la troisième et 1,403 pendant la quatrième. Puis, très rapidement, le nombre des cas diminue : cinquième semaine 730; sixième semaine 390; septième 234; huitième 124; neuvième 94.

Dès le début, l'analyse bactériologique avait révélé la présence

du vibron cholérique dans les eaux de la Néva, des différents canaux qui parcourent la ville et dans la canalisation de l'eau potable alimentée par les eaux de la Néva passées à travers des filtres à sable.

Les mesures prises par les pouvoirs publics en vue de prévenir et combattre le choléra étaient à Saint-Pétersbourg tout à fait insuffisantes. Faute d'un hôpital d'isolement, les cholériques furent hospitalisés dans tous les hôpitaux de la ville, dont un certain nombre de pavillons furent vite aménagés pour les recevoir. On avait prévu un maximum de 500 lits et déjà, dans la deuxième semaine, il fallait caser plus de deux mille malades. Ne parlons pas du transport des malades à l'hôpital qui était fait, la plupart du temps, dans les voitures de place, avec un très grand retard, sans aucune précaution et dans des conditions vraiment déplorable. Rien n'avait été prévu pour la désinfection du linge, literie, des matières fécales et de l'eau des baignoires que l'on donnait en grand nombre aux malades. Saint-Pétersbourg n'a pas d'égouts; les déjections, les eaux de lavage du linge et de la literie, l'eau des baignoires, tout était déversé directement dans les canaux qui parcourent la ville à ciel ouvert. Il est vraiment surprenant que, dans des conditions pareilles, l'épidémie, qui avait débuté d'une façon si violente et qui s'était en très peu de temps répandue dans toute la ville, n'ait pas fait plus de ravages. Nous voyons en effet, qu'à partir de la quatrième semaine, le nombre des malades diminue rapidement, et que pendant la neuvième semaine on ne compte plus que 94 malades, chiffre absolument insignifiant pour une ville de l'importance de Saint-Pétersbourg. Ni les mesures tardivement prises, ni l'hiver précoce sur les bords de la Néva ne peuvent donner l'explication de l'arrêt brusque dans la marche du fléau. Tout le mérite revient, à notre avis, aux habitants de Saint-Pétersbourg qui, prévenus du danger, surent, par une prophylaxie individuelle bien comprise, sauvegarder leur existence, et combattre ainsi efficacement l'épidémie. Dès l'apparition du choléra, de grandes affiches exhortant la population à ne boire que de l'eau bouillie, furent placardées dans toutes les maisons. En même temps de nombreuses buvettes où l'on distribuait gratuitement du thé à tout venant, furent ouvertes. Ce sont là sans doute, les seules mesures qui expliquent les résultats obtenus, et dont l'enseignement est vérita-

blement précieux, car cela montre une fois de plus, qu'il est vraiment facile, avec des précautions très simples et à la portée de tout le monde, d'éviter le choléra.

Pendant toute l'année courante et à l'heure actuelle on enregistre encore des cas de choléra à Saint-Pétersbourg, et, très vraisemblablement, on en signalera d'autres pendant un temps plus ou moins long, impossible à déterminer. Mais leur nombre est vraiment par trop limité pour qu'on puisse parler d'épidémie. Le choléra fait actuellement à Saint-Pétersbourg moins de victimes que les autres maladies infectieuses en général.

Par son allure spéciale et d'après le pourcentage de la mortalité, l'épidémie de Saint-Pétersbourg doit être considérée comme une épidémie de gravité moyenne. Pendant les 5 premières semaines qui comprennent la période d'invasion, la période d'état et le commencement de la décroissance de l'épidémie, la moyenne de la mortalité ne dépassa guère 45 0/0. Plus tard le pourcentage de la mortalité fut un peu plus élevé; ce fut à partir du moment où la maladie ne sévissait guère que parmi les classes les plus pauvres, en s'attaquant de préférence aux alcooliques, aux individus tarés et en proie à la misère physiologique la plus complète.

Pendant notre séjour à Saint-Pétersbourg, les deux tiers à peu près des individus atteints présentaient des formes graves, très graves et foudroyantes; et un tiers des formes moyennes et légères. D'une façon générale, l'épidémie de 1908 fut plus grave que celle de 1866-68 (16,212 cas — 3,345 décès : mortalité 20,5 0/0) et à peu près comparable à celle de 1870-73 (12,440 cas — 5,506 décès : mortalité 44,4 0/0).

* * *

Nous n'avons pas l'intention de faire ici l'étude clinique et anatomo-pathologique du choléra. Le sujet serait à vrai dire bien tentant car, il faut bien le reconnaître, depuis la découverte du vibron de Koch, l'étude de la maladie cholérique en elle-même a été plutôt négligée. Seulement ce qui reste à faire sur la pathogénie, c'est-à-dire sur le mécanisme biologique des phénomènes cholériques, est d'un abord très délicat, très difficile, et nécessiterait de longues et patientes recherches.

Il y a cependant un point de la question que nous ne pouvons passer sous silence, car il vise directement la nature du poison cholérique et par là même la sérothérapie antitoxique.

On considère à l'heure actuelle le choléra comme une intoxication aiguë provoquée par un poison violent que le vibron, qui pullule en grande quantité dans l'intestin des cholériques, lance dans l'économie. Produit de sécrétion pour les uns, produit résultant de la destruction des vibrions pour les autres, nous sommes tous d'accord pour admettre l'origine vibrionienne du poison cholérique. Or tout dernièrement, Emmerich, en reprenant une hypothèse qu'il avait déjà avancée en 1893, est revenu sur la question et croit pouvoir apporter la preuve de la nature tout à fait différente de ce poison.

Pour Emmerich, le vibron, en pullulant dans l'intestin de l'homme, transforme les nitrates contenus dans les aliments en nitrites et ceux-ci par l'action de l'acide lactique, *obtenu de la même manière*, produisent de l'acide nitreux libre. Dans ses recherches à l'hôpital de Botkin à Saint-Pétersbourg, il affirme avoir décelé, par l'analyse chimique et spectroscopique, des produits de l'acide nitreux dans le sang des cholériques. Ces produits, au contact de l'acide lactique qu'on rencontre dans les muscles, se décomposent, mettent en liberté de l'acide nitreux, et c'est l'acide nitreux qui détermine les crampes. Au contact de la muqueuse intestinale l'acide nitreux provoque la nécrose, la desquamation épithéliale et le flux diarrhéique; les vomissements, l'algidité, la cyanose, bref tous les symptômes les plus graves qui accompagnent les formes les plus violentes du choléra seraient déterminés par les nitrites et l'acide nitreux.

Nous nous garderons bien d'engager avec Emmerich une discussion dans le domaine de la chimie; mais déjà, dans le domaine de la biologie, nous trouvons des faits qui ne corroborent certes pas sa théorie. Les expériences de Metchnikoff ont démontré que sil'on fait avaler quelques gouttes d'une culture de vibrions cholériques à de jeunes lapins encore nourris par la mère, ceux-ci prennent très facilement le vrai choléra intestinal, tandis que les mêmes animaux peuvent impunément avaler de grandes quantités de vibrions à partir du moment où ils commencent à manger les végétaux qui représentent leur nourriture ordinaire. Or le lait ne renferme pas de nitrates, alors que les végétaux en sont toujours plus ou moins riches.

Le même auteur, dans une expérience personnelle, après

avoir avalé une demi-culture d'un vibron cholérique isolé à Hambourg, put continuer à manger toute sorte de végétaux (radis, concombres, salades, fraises) sans éprouver le moindre malaise.

On sait, d'autre part, que la propriété de transformer les nitrates en nitrites n'est pas exclusive au vibron cholérique et que, parmi les germes qui constituent la flore intestinale de l'homme sain il en est qui possèdent cette propriété au plus haut degré. Or, comme le régime ordinaire comporte l'usage d'aliments renfermant des nitrates, la transformation de ceux-ci doit se faire d'une façon continue dans l'intestin et on ne comprend pas pourquoi, seulement dans le cas spécial du choléra, les nitrites et l'acide nitreux agissent d'une façon aussi violente et déterminent des lésions si graves. Mais admettons avec Emmerich qu'en présence de l'acide lactique, les nitrites résultant de la transformation des nitrates opérée par le vibron cholérique, mettent en liberté de l'acide nitreux et que celui-ci nécrose et détermine la chute de l'épithélium intestinal. Comment se fait-il, demandons-nous, que ce même acide nitreux respecte intégralement les vibrions, cependant si sensibles à la moindre trace d'acide, et que ceux-ci continuent à pulluler en si grande abondance dans l'intestin des cholériques?

Mais il y a plus. Les vibrions tués par un chauffage à 60°, leur produit d'autolyse ou la toxine cholérique, telle que nous l'obtenons dans nos milieux artificiels, injectés à dose suffisante, déterminent chez les animaux le tableau le plus caractéristique de l'intoxication cholérique jusqu'à la mort. En accoutumant peu à peu les animaux à l'action de ces poisons, nous voyons bientôt apparaître dans leur sérum d'abord les anticorps spécifiques tels que les agglutinines, les précipitines et les sensibilisatrices, puis enfin l'antitoxine.

Or ces mêmes anticorps, l'antitoxine exceptée, apparaissent en quantité plus ou moins grande dans le sérum des cholériques guéris, ce qui prouve qu'à un moment donné, de l'intestin où ils sont élaborés, les produits vibrioniens passent dans la circulation générale (1). Et si ces produits vibrioniens sont à eux seuls capa-

(1) Le passage du vibron cholérique dans la circulation générale n'est signalé dans la littérature que d'une façon exceptionnelle et dans des cas extrêmement rares. Nous nous sommes demandé avec le Prof. Tchistovitch si cela ne tenait pas à ce que la quantité de sangensemencée pour cette recherche était insuffi-

bles de déterminer chez les animaux le tableau caractéristique de l'empoisonnement cholérique, pourquoi ne pas admettre qu'ils agissent de même chez l'homme?

Nous ne savons pas si, et dans quelle proportion, les nitrites jouent un rôle quelconque dans la pathogénie des phénomènes cholériques; mais jusqu'à plus ample informé, c'est aux produits vibrioniens eux-mêmes que l'intoxication cholérique reste redevable.

Quelques essais de sérothérapie.

Le sérum que nous avons employé pour nos essais provenait de trois chevaux fortement immunisés vis-à-vis de la toxine cholérique soluble. Nous avons résumé, il n'y a pas longtemps, tous les détails concernant la préparation de la toxine, l'immunisation des animaux et le dosage du sérum (1). Aucune modification n'ayant été introduite depuis dans notre technique, nous croyons inutile d'y revenir. Il nous suffira de dire que le sérum dont nous nous sommes servi, à la dose de 0 c. c. 025, neutralisait après 10 minutes de contact *in vitro* deux doses mortelles d'une toxine dont 1 c. c. représente la dose léthale minima pour le cobaye de 250 grammes environ. Il était en même temps agglutinant à la dilution de 1/5000 et préventif vis-à-vis de la péritonite vibrionienne à la dose de 1/1000 de c. c.

Dès le début de nos essais, nous avons senti le besoin de classer nos malades d'après la gravité de leur état au moment de l'intervention. La gravité varie suivant les formes individuelles de la maladie, mais tous ceux qui connaissent le choléra savent combien il est difficile de porter un pronostic sur les cholériques. On voit très souvent à l'état en apparence le plus grave, le plus désespéré, succéder une amélioration inattendue, une sorte de résurrection, tandis que d'autres fois, les symptômes quelque légers qu'ils paraissent d'abord, peuvent s'aggraver rapidement avec toute l'intensité que comporte la marche du choléra et conduire à la mort.

sante et si en ensemençant plus de sang on ne le retrouverait pas plus souvent. En nous adressant à des individus ayant succombé à des formes très graves de choléra, nous l'avons recherché par l'ensemencement dans l'eau peptonisée et gélatinisée de 30 — 50 c. c. de sang puisé directement dans le cœur. Sur les douze cas examinés, une seule fois nous avons rencontré le vibron dans le sang. Par ses caractères morphologiques et biologiques ce vibron devait être classé parmi les cholériques les plus typiques.

(1) *Ann. Inst. Past.* Février 1908.

Cependant, tous les cliniciens sont d'accord à reconnaître que l'état du pouls fournit en général la meilleure mesure de la gravité du mal. Un pouls qui ne donne pas plus de 100 à 115 à la minute, quels que soient d'ailleurs sa faiblesse et le degré de cyanose et d'algidité du malade, est en général d'un pronostic favorable; tandis qu'un pouls très fréquent dépassant 135 et 140, et à plus forte raison l'absence du pouls, même avec une cyanose et une algidité relativement modérées, est toujours d'un mauvais pronostic.

Avec le professeur Zabolotny, qui suivit de très près nos expériences et dont la collaboration, grâce à ses connaissances sur la maladie cholérique nous fut extrêmement précieuse, nous étions convenus d'appeler très graves les malades dont le pouls, au moment de l'intervention, avait disparu ou était à peine perceptible, filiforme, impossible à compter. Nous appelions graves les malades dont le pouls étant encore comptable, donnait entre 120 et 130 pulsations à la minute; moyens, lorsque le pouls était au-dessous de 120 et légers les cas avec diarrhée, vomissements, crampes, mais sans cyanose généralisée, celle-ci étant limitée aux extrémités, sans l'algidité bien marquée, et dans lesquels la sécrétion urinaire, bien que très réduite, n'était pas complètement supprimée.

Les quatre pavillons de l'hôpital Pierre et Paul, affectés aux cholériques, étaient pour ainsi dire au complet au moment où nous commencions nos essais. La quantité relativement limitée de sérum dont nous disposions ne nous permettant pas de traiter un grand nombre de malades, dans le but d'être vite renseignés sur son efficacité, nous priâmes les médecins traitants de nous indiquer les malades considérés comme graves et très graves au fur et à mesure de leur entrée à l'hôpital. C'est ainsi que dans les quatre pavillons, suivant le hasard des entrées, dix malades convenablement choisis furent soumis au traitement sérothérapique. Nous ne pouvons mieux faire que de résumer brièvement l'histoire de ces dix premiers cas.

Obs. n° 1. — Cas très grave.

Sap... Entré à l'hôpital le 26 septembre à 11 heures du matin. Impossible de l'interroger. On ne connaît pas son âge; il peut avoir une cinquantaine d'années. Il est bien bâti, mais en très mauvais état de nutrition.

A son entrée, vomissements, diarrhée, cyanose complète, algidité (35°, 1),

pas de pouls. La peau froide, violacée, a complètement perdu son élasticité.

On lui injecte 100 c. c. de sérum mélangé à 500 c. c. d'eau physiologique sous la peau.

A midi 1/2, aucun changement : le liquide injecté n'est presque pas résorbé. Nouvelle injection de 50 c. c. de sérum mélangé à 150 c. c. d'eau physiologique dans la veine.

Quatre heures après l'état est toujours très grave. Il meurt à 6 h. 1/2 du soir.

Obs. n° 2. — Cas très grave.


Sav..., 39 ans, homme de peine.

26 septembre. — Malade depuis hier soir, entré à l'hôpital à midi. A son entrée, crampes, diarrhée, vomissements, cyanose très prononcée, algidité (35°,4), angoisse respiratoire, céphalée. Voix et facies cholériques. Pouls filiforme, impossible à compter. Anurie.

On lui injecte 100 c. c. de sérum mélangés à 400 c. c. d'eau physiologique. Le liquide injecté est assez bien résorbé en 2 heures environ.

8 h. 1/2 du soir. — Légère amélioration. Pouls 122, faible. Les extrémités sont chaudes, la cyanose a beaucoup diminué, les crampes ont disparu, les vomissements sont très rares, la diarrhée continue ainsi que la céphalée. Pas d'urine. Température : 36°,2.

27 septembre. — Beaucoup mieux. Pas de vomissement; une seule selle liquide caractéristique dans la matinée; la céphalée a cessé; on ne sait pas s'il a uriné. L'œil est vif, les joues sont légèrement colorées, les extrémités sont chaudes bien que légèrement cyanosées, ainsi que les lèvres, le nez et les oreilles. Il se sent mieux.

 Pouls, 92. Respiration, 20. Température, 36°,9.

28 septembre. — Une selle liquide et colorée. Etat général satisfaisant. Cyanose complètement disparue; il a uriné.

Pouls, 69. Respiration, 22. Température, 37°,1.

29 septembre. — Il entre en convalescence et demande à manger.

Obs. n° 3. — Cas grave.

Tanch..., 40 ans. 26 septembre. — Malade depuis ce matin, entré à l'hôpital à 3 heures après-midi. A son entrée, diarrhée, vomissements, crampes, cyanose assez prononcée, algidité. Voix et facies cholériques. Pouls filiforme, vide très difficile à compter (130?). Respiration, 22. Température, 35°. Anurie.

On lui injecte 80 c. c. de sérum mélangés à 500 c. c. d'eau physiologique sous la peau. Le liquide est assez bien absorbé.

8 h. 1/2 du soir. — Toujours grave. Les crampes ont cependant disparu. Toujours vomissements et diarrhée. Le pouls est un peu meilleur; on compte facilement 120 pulsations. Respiration, 24. Température, 36°. Céphalée.

27 septembre. — Amélioration. Dans la nuit et la matinée, 5 selles liquides caractéristiques. Pas de vomissement, plus de céphalée, cyanose légère limitée aux extrémités. Pas d'urine. Pouls plein, régulier, 99. Respiration, 22. Température, 36°,6.

28 septembre. — L'amélioration continue. 2 selles liquides légèrement colorées dans les 24 heures. Il a uriné dans la matinée. Œil vif, joues légèrement colorées, extrémités chaudes. Soif. Pouls 84, plein, régulier. Température, 36°, 9.

29 septembre. — 3 selles liquides. Urines. Langue sèche, légèrement saburrale. Il a toujours soif et demande à manger. Pouls, 80. Température, 37°, 2.

30 septembre. — Il entre en convalescence et en commence à l'alimenter.

Obs. n° 4. — Cas très grave.

Bek..., 47 ans. Malade depuis ? A son entrée, diarrhée, vomissements, crampes, cyanose, algidité, perte de l'élasticité de la peau, surtout au niveau des extrémités. Voix et facies cholériques.

Anurie. Pouls filiforme à peine saisissable. Température, 35°, 2. Respiration, 26.

On lui injecte 80 c. c. de sérum mélangés à 500 c. c. d'eau physiologique sous la peau.

9 heures du soir. — Légère amélioration. Pouls, 100. Température, 36°. Une heure après, le liquide est complètement résorbé. Crampes disparues.

27 septembre. — Vomissements rares; diarrhée diminuée, mais toujours selles caractéristiques; extrémités chaudes, bien que légèrement cyanosées. Borborygmes. Pouls 98, plein, régulier. Respiration, 20. Température, 36°, 6. On ne sait pas s'il a uriné.

28 septembre. — Beaucoup mieux. Cyanose complètement disparue; joues légèrement colorées; plus de vomissements; 3 selles liquides et légèrement colorées: plus de borborygmes, urines. Soif. Pouls plein, régulier, 98. Température, 36°, 8.

29 septembre. — L'amélioration continue. 4 selles liquides et jaunâtres dans les 24 heures. Urines. La soif continue et il demande à manger. Pouls, 80. Température, 36°, 9.

30 septembre. — Il entre en convalescence, et on commence à l'alimenter

Obs. n° 5. — Cas moyen.

Vasil..., 27 ans. 27 septembre. — Malade depuis hier au soir. Dans la nuit, vomissements et diarrhée; ce matin, crampes et cyanose légère des extrémités. Anurie.

Pouls, 110. Température, 36°.

On lui injecte 100 c. c. du sérum mélangés à 400 c. c. d'eau physiologique sous la peau.

28 septembre. — Crampes et vomissements ont cessé. Les extrémités sont chaudes, la cyanose a disparu; trois selles caractéristiques; il a uriné. Pouls, 96. Température, 37°, 4. Amélioration évidente.

29 septembre. — Tous les symptômes cholériques ont disparu. Urines. La langue est un peu sèche et empâtée, mais le malade demande à manger et surtout à boire. Pouls, 90. Température, 37°, 4.

30 septembre. — Le malade reste assis sur son lit et tout semble rentré

dans l'ordre. Le poulx est bon et bien frappé, 78. Température, 37°. Urines abondantes.

1^{er} octobre. — En pleine convalescence, commence à s'alimenter.

Obs. n° 6. — Cas très grave.

J. Ivan..., 55 ans.

27 septembre. — Entré à l'hôpital dans la matinée. Il est tombé malade à trois heures du matin avec diarrhée et crampes; plus tard, vomissements.

A son entrée, cyanose très avancée, algidité, voix et facies cholériques, perte partielle de l'élasticité de la peau; anurie, absence complète du poulx. Température, 35°,6.

On lui injecte 100 c. c. de sérum mélangés à 500 c. c. d'eau physiologique sous la peau à 8 heures du matin.

A midi, toujours crampes, diarrhée, vomissements; mais la cyanose n'a pas augmenté, la température est montée à 36°,3 et le poulx perceptible donne 125 pulsations à la minute. Anurie.

Dans la soirée, les crampes ont cessé, les vomissements sont très rares, la diarrhée caractéristique est toujours abondante. La cyanose tend à diminuer, les extrémités se réchauffent un peu, le poulx donne 98 pulsations à la minute, le thermomètre marque 36°,8. L'anurie persiste.

28 septembre. — Malgré une nuit sans sommeil, il va beaucoup mieux. Les vomissements ont complètement cessé; dans la matinée, une selle liquide très abondante et caractéristique. La cyanose a presque complètement disparu, la peau est chaude et l'œil vif, mais l'anurie persiste. Poulx, 78, plein, régulier. Température, 37°,3.

29 septembre. — Pas de selle depuis hier, il a par contre vomi une fois. Les joues sont légèrement colorées, la peau est moite, l'œil vif, la langue blanchâtre, rouge sur les bords. Il n'a pas encore uriné. Poulx, 80. Température, 37°,6.

30 septembre. — Il a uriné pendant la nuit. Tous les symptômes cholériques ont disparu. Soif. Poulx, 86. Température, 36°,8.

1^{er} octobre. — L'amélioration continue. Il est assis sur son lit. Toujours soif et demande à manger. Poulx, 80. Température, 37°.

2 octobre. — Convalescence régulière.

Obs. n° 7. — Cas très grave.

A. Radz..., 56 ans. 27 septembre. — Malade depuis une semaine avec diarrhée. Depuis deux jours, vomissements.

Entre à l'hôpital dans la nuit du 26 au 27. A son entrée, état très grave. Crampes, vomissements, diarrhée sanguinolente, cyanose très avancée, anurie complète. La peau violacée, froide et visqueuse a complètement perdu son élasticité. Température, 36°,8.

A 9 heures du matin reçoit sous la peau 100 c. c. de sérum mélangés à 500 c. c. d'eau physiologique. Deux heures après le liquide n'est pas du tout résorbé et forme un gros empâtement à l'endroit de l'injection. Aucune amélioration; pas de poulx, état toujours très grave. Nouvelle injection de

50 c. c. de sérum mélangés à 150 c. c. d'eau physiologique dans la veine.

A la suite de l'injection intraveineuse, le pouls devient perceptible, mais extrêmement rapide, vide, filiforme, impossible à compter.

Dans la soirée, les vomissements cessent, la diarrhée se fait plus rare, mais elle est toujours sanglante; les crampes, l'anurie et la cyanose persistent. Le pouls donne encore une sensation très confuse au doigt qui l'explore. Température, 36°,2.

28 septembre. — Il est entré dans le coma dans la nuit, et il est mort à 3 heures de l'après-midi.

Obs. n° 8. — Cas très grave.

M. Anton... 18 ans.

27 septembre. — La diarrhée s'est manifestée il y a 36 heures; les vomissements depuis hier au soir. Il entre à l'hôpital à 10 heures du matin. A son entrée, vomissements très fréquents, diarrhée modérée, crampes, cyanose assez avancée, pouls filiforme, vide, impossible à compter, anurie. Température, 37°.

On lui injecte 100 c. c. de sérum mélangés à 400 c. c. d'eau physiologique sous la peau. Une demi-heure après, le liquide est complètement résorbé.

Les crampes disparaissent dans la soirée; la diarrhée et les vomissements sont toujours aussi fréquents. Pouls filiforme et vide (120?). Température, 36°,8. Anurie et cyanose.

28 septembre. — Il a vomi une seule fois depuis minuit. Dernière selle à 4 heures du matin. Toujours un peu de cyanose. Pouls, 100. Température, 36°,5. Il urine pour la première fois dans l'après-midi.

29 septembre. — Ni diarrhée, ni vomissement depuis hier. La cyanose a presque complètement disparu, même aux extrémités. Pouls, 100, faible et vide. Température, 36°,9. Urine rare. Soif.

30 septembre. — Etat général satisfaisant. Une selle liquide légèrement colorée dans la matinée. Urines. Soif. Pouls 98, faible. Température, 36°,9.

1^{er} octobre. — Toujours mieux. Pouls 98, meilleur. Température 36°,5,

2 octobre. — Convalescence régulière.

Obs. n° 9. — Cas très grave.

N. Proc... Impossible de savoir son âge et depuis combien de temps il est malade; il porte 40-45 ans environ.

28 septembre. — Il entre dans la nuit sans pouls et dans un état extrêmement grave. Le médecin de service lui injecte 150 c. c. de sérum mélangés à 500 c. c. d'eau physiologique. Il paraît que le liquide s'est résorbé assez bien.

A notre arrivée à l'hôpital dans la matinée, son état était toujours des plus graves; crampes, diarrhée, vomissements, cyanose très avancée; impossible de prendre la température, car le thermomètre ne marque pas au-dessous de 35°.

Nous lui faisons une nouvelle injection de 100 c. c. de sérum mélangés

à 100 c. c. d'eau physiologique sous la peau, et comme le liquide se résorbe très mal et que deux heures après un gros empâtement existe encore à l'endroit de l'injection, nous lui injectons encore, dans la veine cette fois, 50 c. c. de sérum mélangés à 150 c. c. d'eau physiologique.

Tout de suite après l'injection, le pouls se relève un peu; on compte 128 pulsations à la minute.

Dans la soirée, état toujours très grave. Le pouls est de nouveau incompatible; les extrémités sont froides, la cyanose est toujours aussi avancée. Les crampes semblent moins violentes, les selles sont un peu plus rares; vomissements toujours fréquents.

29 septembre. — Dans la nuit, le médecin de service lui a injecté encore 50 c. c. de sérum sous la peau. Ce matin le malade va mieux. La peau est rouge, sauf aux extrémités où la cyanose persiste encore un peu, bien qu'elles soient chaudes. Ni diarrhée, ni vomissement, ni crampe depuis 4 heures du matin. Anurie.

30 septembre. — De très bonne heure ce matin, il a eu deux accès de vomissements. Dans la nuit, une selle, et deux autres dans la matinée, liquides et légèrement colorées. La cyanose a complètement disparu. Le malade se sent mieux; les urines apparaissent dans la soirée en très petite quantité. Soif intense. Pouls, 104. Température, 36°, 5.

1^{er} octobre. — Deux selles liquides colorées. État général satisfaisant. Pouls, 88, plein, régulier. Température, 36°, 5. Pas uriné.

2 octobre. — Tous les symptômes cholériques ont disparu. Le teint est bon; l'œil vif; la langue sèche, empâtée. Soif intense. Pas d'appétit. Urines. Pouls, 82. Température, 36°, 4.

3 octobre. — Toujours mieux. Anorexie complète; soif. Pouls, 86, faible et vide. Température, 36°, 6.

4 octobre. — On peut le considérer en convalescence. Toujours peu d'appétit, mais il se force cependant à prendre quelque nourriture.

5 octobre. — La convalescence suit son cours et le malade commence à se lever le 9 octobre.

Obs. n° 10. — Cas grave.

Yrinck..., 34 ans. 28 septembre. — Malade depuis hier au soir, il entre à l'hôpital à 11 heures du matin.

A son entrée diarrhée, vomissements, crampes, cyanose, anurie, facies et voix cholériques, perte partielle de l'élasticité de la peau. Pouls très faible, 126. Température, 36°, 6. On lui injecte 100 c.c. de sérum mélangés avec 400 c. c. d'eau physiologique sous la peau. Le liquide est tellement bien résorbé qu'à la fin de l'injection il n'y a à ce niveau qu'une petite boule d'œdème.

Dans la soirée, les crampes ont disparu, les vomissements sont très rares, la diarrhée est toujours très abondante, la cyanose persiste.

Pouls meilleur, 120. Température, 36°, 5.

29 septembre. — Les vomissements ont repris modérément de très bonne heure dans la matinée. La diarrhée toujours très caractéristique

diminue un peu. Dans l'après-midi, un peu d'urine. Pouls assez bon, 108. Température, 36°,5.

30 septembre. — Pas de vomissement ni de diarrhée. Urines. Soif. Température, 36°,8. Pouls 92, plein, régulier.

1^{er} octobre. — Il est assis sur son lit et va assez bien, tout en accusant une grande faiblesse et manquant totalement d'appétit. Pouls, 82. Température, 36°,4.

2 octobre. — En pleine convalescence, commence à se lever le 4 octobre.

Ces dix premières observations nous donnèrent des indications très utiles : elles parlent d'ailleurs suffisamment à l'esprit pour que nous n'ayons pas besoin de trop y insister.

Elles nous montraient en effet :

1^o *Que le sérum paraissait agir d'une façon efficace sur l'évolution de la maladie cholérique, et que, surtout dans les formes les plus graves, son action était d'autant plus bienfaisante que l'intervention sérothérapique était instituée le plus tôt possible après le début de la maladie (Cas n° 2, n° 5, n° 6, n° 10);*

2^o *Que dans tous les cas le sérum anticholérique est tout à fait inoffensif, et que, par conséquent chez les malades gravement atteints, des doses massives peuvent sans inconvénient être injectées sous la peau et dans les veines (Cas n° 9);*

3^o *Que chez les malades tardivement traités (Cas n° 7 et peut-être cas n° 1), l'action du sérum était nulle.*

Devant ces résultats qui dépassaient à vrai dire notre attente, nous sentîmes le besoin de continuer les essais en nous plaçant dans les conditions les meilleures pour que nos conclusions définitives fussent à l'abri de toute critique. Il fallait pour cela et avant tout résoudre la question des témoins, car toute expérience qui n'a pas de témoin à l'appui est toujours sujette à caution. La méthode alternante, qui laisse au hasard des entrées le choix des malades à traiter et des témoins, n'était pas applicable pour des raisons faciles à comprendre; les voici. L'épidémie battait à ce moment son plein (nous étions au 16-29 septembre) et le nombre des malades qui entraient chaque jour à l'hôpital était considérable; en deux ou trois jours notre faible provision de sérum aurait été épuisée, et, d'autre part, ayant trop de malades à la fois, nous n'aurions pu en faire l'étude suivie et constante indispensable pour apprécier à sa juste valeur l'efficacité du traitement.

Nous proposâmes alors de traiter indistinctement par le

sérum tous les malades graves, moyens et légers qui entraient dans l'un des pavillons, et de laisser comme témoins les malades des autres pavillons traités par les moyens thérapeutiques ordinaires. Cette proposition, bien qu'acceptée par le chef de service, fut dans la pratique impossible à réaliser. En notre absence et surtout pendant la nuit, les cas légers et de gravité moyenne qui entraient dans le pavillon des traités ne recevaient pas de sérum, tandis qu'un certain nombre de cas très graves étaient traités dans les pavillons affectés aux témoins. Il s'agissait de simples malentendus, nous le voulons bien, mais ces malentendus compromirent le résultat de nos recherches, car au lieu d'avoir des témoins soignés dans le même hôpital et surtout provenant des mêmes quartiers, nous avons été obligés de comparer le pourcentage de la mortalité parmi nos traités avec la mortalité générale donnée par le bulletin officiel. Le 25 septembre (8 octobre), l'épidémie étant en pleine décroissance, on désaffecta deux des pavillons destinés aux cholériques. Le pavillon dans lequel nous faisions nos essais fut l'un des deux. On nous proposa bien de continuer dans un autre pavillon, mais les conditions dans lesquelles nous étions forcés d'opérer nous décidèrent à décliner cette offre et nous arrê tâmes là notre première série d'essais.

Nous avons traité en tout (y compris les 10 cas dont nous avons donné les observations) 42 malades dont : 19 très graves, 10 graves, 7 moyens et 6 légers. Nous en avons perdu 10, ce qui donne une mortalité globale de 23,80 0/0 (1). Le pourcentage de la mortalité moyenne que nous empruntons au Bulletin officiel, était à la même époque de 45,6 0/0. D'après ces chiffres, 23 0/0 des malades traités devraient leur guérison au sérum.

(1) Il est entendu que nous ne parlons ici que des cas que nous avons personnellement traités et suivis. Le rapport d'une commission présidée par Bertenson et nommée en vue de faire une enquête sur l'efficacité des différents sérums expérimentés, nous a appris dernièrement les résultats plus que médiocres obtenus par les médecins russes avec le sérum laissé par nous à Saint-Pétersbourg. (*Messager de l'Hygiène et de la Médecine judiciaire et pratique*. Juillet 1909.) Manquant de tous renseignements précis, il nous est impossible de discuter ces résultats. Nous ferons cependant remarquer qu'une partie des médecins reconnaissent eux-mêmes n'avoir traité que des cas considérés comme *désespérés*; et que quatre fois seulement ils ont eu recours à l'injection intraveineuse. Enfin, plus de 110 cholériques furent traités avec les $\frac{1}{4}$ à 5 litres de sérum laissés par nous, qui auraient à peine pu suffire pour 40 à 50 malades, au grand maximum.

D'après la classification par ordre de gravité, la mortalité se répartit de la façon suivante :

| | | | | | | | |
|-----------------|----|---------|---|--------|----|-----------|----------|
| Cas très graves | 19 | Décédés | 9 | Guéris | 10 | Mortalité | 47,3 0/0 |
| Cas graves.... | 10 | — | 1 | — | 9 | — | 10 0/0 |
| Cas moyens... | 7 | — | 0 | — | 7 | — | 0 0/0 |
| Cas légers.... | 6 | — | 0 | — | 6 | — | 0 0/0 |

La mortalité parmi les cas très graves est de 2 0/0 environ plus élevée que la mortalité générale moyenne à ce moment de l'épidémie. Elle descend à 10 0/0 pour les cas très graves et elle est de 0 pour les cas moyens et légers. Or, en se basant sur les statistiques recueillies depuis l'apparition du choléra en Europe, les différents auteurs reconnaissent que la mortalité parmi les cas très graves est de 75 0/0 en moyenne et qu'elle descend à 15 0/0 pour les cas légers.

Dans nos essais sur le mode d'emploi du sérum, nous avons tâché de procéder avec autant de méthode que cela nous a été possible. Le sérum a toujours été injecté mélangé à des quantités plus ou moins grandes d'eau physiologique, en vue de réparer la perte d'eau considérable que l'organisme subit dans le choléra. Les injections d'eau physiologique étaient d'ailleurs pratiquées chez tous les malades traités et non traités par le sérum. Elles ne figurent pas dans nos observations, car, pratiquées systématiquement par le personnel de service suivant les besoins, elles n'étaient pas marquées sur les feuilles d'observations.

Tout en reconnaissant que dans le choléra il n'y a pas de temps à perdre, que toute intervention doit être rapide si elle veut être efficace, et que, par conséquent, l'introduction du sérum dans les veines pouvait être le procédé de choix, nous avons voulu nous renseigner tout d'abord sur l'efficacité des doses massives, 100-150 c. c. injectés sous la peau. Nous n'avons pas eu à le regretter dans la suite, car, en procédant ainsi, nous avons, dès nos premières observations, fait une constatation dont l'intérêt nous paraît appréciable.

Lorsqu'on injecte sous la peau d'un cholérique une quantité de liquide, sérum et eau physiologique, variable de 500 à 600 c. c. de trois choses l'une : ou le liquide est très rapidement résorbé de façon que déjà à la fin de l'opération, qui demande en moyenne 15 à 20', il ne reste plus qu'une petite boule d'œdème à l'endroit

de l'injection; ou le liquide se résorbe mal, et deux heures après il y a un œdème local encore appréciable, ou bien enfin le liquide n'est pas du tout résorbé. Nous n'avons pas perdu un seul des malades chez lesquels le liquide avait été rapidement résorbé; rarement nous avons dû intervenir une deuxième fois sous la peau, jamais dans les veines. Lorsque le liquide était mal résorbé nous avons pu sauver un certain nombre de malades en leur faisant, 1 ou 2 heures après la première, une nouvelle injection de sérum et eau physiologique dans les veines. L'action des injections intraveineuses a été par contre absolument nulle, toutes les fois que les capillaires de la peau du malade ayant perdu tout pouvoir absorbant, le liquide injecté restait localisé à l'endroit de l'injection en déterminant peu à peu par son passage, dans les mailles du tissu sous-cutané, une infiltration plus ou moins étendue et persistante jusqu'à la mort. Mais, dans de pareilles conditions, l'issue fatale des malades ne pouvait pas nous surprendre; qu'on en juge :

Obs. n° 13. — Cas très grave.

Schest..., 34 ans.

29 septembre. — Entre à l'hôpital à 1 heure après-midi. Premiers symptômes cholériques hier au soir. A son entrée, pas de vomissement, peu de diarrhée, cyanose et algidité complètes, pouls disparu.

1 h. 45. — On lui injecte 100 c. c. de sérum mélangés à 500 c. c. d'eau physiologique sous la peau.

3 heures. — Le liquide ne se résorbe pas. Nouvelle injection de 100 c. c. de sérum mélangés à 150 c. c. d'eau physiologique dans les veines.

Aucune amélioration. Il meurt à 8 heures du soir.

Obs. n° 14. — Cas très grave.

Savel..., âge ? 30 septembre. — Aucun renseignement, car il est impossible de l'interroger; il a l'air de comprendre, mais il ne peut pas répondre. Diarrhée spontanée, crampes violentes, pas de pouls, cyanose, algidité, angoisse respiratoire, anurie.

Il reçoit à 4 heures 100 c. c. de sérum mélangés à 500 c. c. d'eau physiologique sous la peau, car il nous a été impossible de l'injecter dans les veines.

Aucune amélioration et il meurt dans la nuit.

Obs. n° 16. — Cas très grave.

André..., 44 ans. 30 septembre. — Entre dans la nuit. Collapsus complet, Le médecin de service lui injecte sous la peau 50 c. c. de sérum mélangés à 500 c. c. d'eau physiologique.

A 3 heures du matin, il urine du sang et il meurt à 5 heures. Nous ne l'avons pas vu.

Obs. n° 17. — Cas très grave.

Barb..., 55 ans.

30 septembre. — Entre dans la nuit dans un état tellement grave qu'il est absolument impossible d'avoir le moindre renseignement.

Le médecin de service lui injecte 100 c. c. de sérum mélangés à 500 c. c. d'eau physiologique.

Dans la matinée, nous trouvons encore à l'endroit de l'injection une légère infiltration. Une partie du liquide semble avoir été absorbée. L'état grave continue : la peau est violacée, visqueuse, froide, peu de diarrhée, pas de vomissement, mais un hoquet persistant, angoisse respiratoire, anurie. Le pouls n'est pas sensible à la radiale.

A 11 heures du matin, il reçoit une injection intraveineuse de 80 c. c. de sérum mélangés à 150 c. c. d'eau physiologique.

Aucune amélioration appréciable, à part le pouls qui, à la suite de l'injection intraveineuse, devient perceptible à la radiale. Mais à 3 heures, il a de nouveau disparu : le malade entre dans le coma et meurt dans la soirée.

Obs. n° 21. — Cas très grave.

Orl..., 30 ans. 1^{er} octobre. — Entre à l'hôpital dans la nuit dans un état de collapsus complet. Le médecin de service lui injecte sous la peau 50 c. c. de sérum mélangés à 500 c. c. d'eau physiologique.

Dans la matinée, toujours dans le même état, il est impossible d'avoir le moindre renseignement.

10 h. 1/2. — Nouvelle injection intraveineuse de 100 c. c. de sérum mélangés à 150 c. c. d'eau physiologique.

Pas la moindre amélioration. Il meurt à 4 heures de l'après-midi.

Obs. n° 28. — Cas très grave.

Andr..., 29 ans. 3 octobre. — Entre à l'hôpital dans la matinée dans le collapsus complet. Vomissements rares, flux diarrhéique presque continu mais pas très abondant; crampes, cyanose, pas de pouls; température, 35°,4.

A midi, 100 c. c. de sérum et 500 c. c. d'eau physiologique sous la peau.

A 3 heures, même état; le liquide n'est pas encore complètement résorbé. Nous essayons sans succès de faire une injection intraveineuse. Nous pratiquons alors une nouvelle injection de 100 c. c. de sérum et 500 c. c. d'eau physiologique sous la peau.

Aucune amélioration, et le malade meurt dans la soirée.

Obs. n° 32. — Cas très grave.

K..., 62 ans. 4 octobre. — Entre à l'hôpital dans la nuit avec tous les symptômes cholériques les plus graves et dans un état de collapsus. Aucun renseignement. Le médecin lui injecte 50 c. c. de sérum sous la peau.

Il meurt dans la matinée avant notre arrivée, de façon que nous ne l'avons pas vu.

Obs. n° 42. — Cas grave.

Vas..., 42 ans. 7 octobre. — Tombée malade dans la nuit. Entre à l'hôpital à 2 heures de l'après-midi. Crampes, cyanose, algidité (35°,3), pas de vomissements très peu de diarrhée, angoisse respiratoire, anurie. Pouls, 126, vide. On lui injecte 100 c. c. de sérum et 500 c. c. d'eau physiologique sous la peau, et une heure après, le liquide étant mal résorbé, on fait une nouvelle injection de 100 c. c. de sérum et 150 c. c. d'eau physiologique dans les veines.

Tout de suite après l'injection intraveineuse le pouls se relève un peu; on compte 120 pulsations. Puis, dans la soirée, vomissements.

8 octobre. — Nuit très mauvaise. Ce matin, les crampes ont disparu. Vomissements rares, diarrhée moins abondante, mais teintée en rouge. Pas de pouls. Nous essayons sans succès de faire une injection intraveineuse. Nous lui donnons alors 100 c. c. de sérum sous la peau. Le résultat est nul et la malade meurt dans la soirée.

Ces observations se passent de tout commentaire.

Pour les cas n°s 13, 14, 16, 17, 21, 28 et 32 au moins, tout médecin reconnaîtra facilement qu'il ne peut pas y avoir de remède efficace contre une affection aussi intense et aussi avancée.

De toute façon, en nous basant sur l'ensemble de nos observations, nous pouvons conclure, pour ce qui concerne le mode d'emploi du sérum, que dans tous les cas graves, moyens et légers, il y aura avantage à donner une dose massive de 100 c. c. et plus de sérum mélangé à de l'eau physiologique sous la peau. Dans les cas graves et très graves, et surtout lorsque le liquide injecté est mal résorbé, on pratiquera une nouvelle injection de sérum (50 à 100 c. c.) dans les veines. Ces doses sont en général suffisantes et il est rare qu'on soit obligé de pratiquer d'autres injections. Cela ne nous est arrivé que 6 fois sur les 42 cas que nous avons traités. Comme dose maxima et dans un seul cas qui s'est terminé par la guérison, nous avons donné en 26 heures 350 c. c. de sérum.

Dans les cas favorables, l'action bienfaisante du sérum se manifeste plus ou moins rapidement, suivant la gravité de l'attaque et la prédominance de certains phénomènes. Lorsque le pouls manque, il n'est que tardivement (dans les 2 à 8 heures qui suivent) influencé par l'injection sous-cutanée, tandis qu'il apparaît très rapidement après l'injection intraveineuse, ce qui arrive d'ailleurs d'une façon plus ou moins fugace, après toute injection de liquide physiologique dans les veines.

Une nouvelle disparition du pouls, à n'importe quel moment,

constitue toujours un très mauvais signe; sa persistance au contraire est un signe très favorable.

Sous l'influence du sérum, les crampes s'améliorent, parfois même dans les cas qui se terminent par la mort. Elles cessent en général plus vite, 2 à 6 heures après, lorsque le sérum est introduit directement dans les veines.

Les vomissements s'espacent, deviennent moins violents et cessent complètement dans les 6 à 18 heures qui suivent le début du traitement. L'angoisse respiratoire diminue, et le malade accuse une grande sensation de calme et de bien-être.

La diarrhée n'est pas sensiblement modifiée pendant les premières 24 heures. Elle diminue ensuite très rapidement et les selles se colorent. La cyanose disparaît plus ou moins vite suivant la gravité de l'attaque; en même temps la peau se réchauffe et se recouvre d'une sueur parfois très abondante. Les urines, surtout dans les cas graves, ne réapparaissent que tardivement, 24, 36 et même 48 heures après le début du traitement; rares au commencement et plus ou moins albumineuses, elles augmentent dans la suite au moment où le flux diarrhéique cesse et la muqueuse intestinale reprend sa fonction absorbante. Une soif intense tourmente en ce moment le malade qui entre dans la période de réaction. Celle-ci, chez tous les traités, a été apyrétique et elle a évolué de la façon la plus régulière. C'est là une constatation fort intéressante, qui dépose sans doute en faveur de l'efficacité du sérum, car on sait avec quelle fréquence dans les cas graves, la période de réaction est troublée par des accidents locaux et généraux (état typhique et urémie au premier chef) qui se terminent le plus souvent par la mort.

* * *

Sans rien préjuger et tout en restant dans la réserve que le nombre évidemment limité de nos essais nous impose, nous croyons cependant pouvoir conclure de l'ensemble de nos observations, *que le sérum anticholérique peut être d'ores et déjà considéré comme un auxiliaire précieux dans le traitement du choléra humain.*

Son emploi est loin d'être facile et nécessite un personnel médical nombreux et prêt à tous les dévouements. On ne peut pas injecter du sérum à un cholérique et revenir le lendemain pour constater le résultat. Il faut le surveiller de très près,

vivre avec lui, ne pas se laisser décourager, et répéter les injections autant que cela paraît nécessaire. Il faudrait surtout pouvoir intervenir à temps, ce qui est absolument impossible dans la pratique hospitalière où les malades arrivent plusieurs heures et parfois un, deux jours et plus après le début de la maladie.

Nous sommes absolument convaincus que le sérum anticholérique ne donnera la véritable mesure de son efficacité que le jour où, par une organisation rationnelle, facile d'ailleurs à réaliser, il pourra être convenablement appliqué. Il faudrait pour cela que l'emploi du sérum fut confié aux médecins destinés à aller reconnaître les malades à domicile. Tout cas grave, moyen, léger et même seulement suspect constaté, devrait recevoir immédiatement à domicile une injection sous-cutanée de sérum, dont la quantité varierait, suivant la gravité, de 50 à 100 c. c. Cela lui permettrait d'attendre son transport à l'hôpital, où le traitement serait continué dans des conditions sans doute meilleures.

On n'arrivera certainement pas à arracher à la mort tous les cholériques; il suffit d'avoir vu de ces cas foudroyants, mortels en quelques heures, pour être sûr d'avance qu'ils ne peuvent être justiciables d'aucun traitement.

Les alcooliques, les individus tarés de toute sorte continueront sans doute à fournir des victimes au choléra, comme aux autres maladies infectieuses d'ailleurs; mais nous ne doutons pas qu'organisée comme nous venons de le dire, la sérothérapie anticholérique pourra rendre de grands services, et épargner pas mal d'existences. Elle donnera dans tous les cas la vraie mesure de son efficacité, et comme rien qu'à ce point de vue l'essai nous paraît intéressant, nous n'hésitons pas à le proposer.

*
* *

Il nous est particulièrement agréable, en terminant, d'adresser l'expression de notre plus vive et affectueuse reconnaissance au Prof. N. Tchistovitch pour la large et cordiale hospitalité qu'il nous accorda dans son laboratoire et aux Professeurs Th. Tchistovitch et Zabolotny dont la collaboration directe au lit du malade et à la table d'autopsie nous fut extrêmement précieuse. Nous devons aussi des remerciements au Prof. Levin qui nous autorisa à faire ces quelques essais dans son service.

Etudes épidémiologiques et prophylactiques du paludisme.

SEPTIÈME CAMPAGNE EN ALGÉRIE — 1908 (1)

PAR LES D^{rs} EDMOND SERGENT ET ÉTIENNE SERGENT

AVEC LA COLLABORATION DE MM.

LES D^{rs} AUCAIGNE, BORIES, CAMBILLET, CLAUDE, CORNEBOIS, CREUTZ,
CUBRY, DANVIN, M. ELLIKER, D^{rs} FOLEY, HYBRAM, ISNARD, JAUBERT,
M. LABROUSSE, D^{rs} LAMOTTE, LÉCUYÉ, LÉVY, MARBOT,
PAGÈS, PLANTIER, POLI, M. RIPERT, D^r SUSINI, MM. SCAL,
TAILHANDIER, TREUVELOT, D^{rs} VIDAL, YVERNAULT.

Comme dans nos précédents rapports (2), nous réunirons dans une partie générale, en outre du résultat global de la campagne antipaludique algérienne de 1908, les nombreux petits faits épidémiologiques et prophylactiques observés cette année. Ces notes, si peu importantes qu'elles soient isolément, peuvent ajouter aux observations de même ordre accumulées chaque année ici même, et fixer peu à peu les aspects et les conditions du paludisme et de l'antipaludisme en Algérie.

Nous n'ajouterons ici que le Sommaire de la Partie spéciale, où est exposé le détail de la lutte antipaludique par localités (3).

PARTIE GÉNÉRALE

SOMMAIRE

1^o L'étude épidémiologique comprend celle des :

A. Gîtes à *Anophélines*;

B. Réservoir de virus;

C. Sujets exposés;

2^o L'étude prophylactique s'occupe des :

Difficultés de la prophylaxie;

Procédés de la prophylaxie, qui sont :

I. Eloignement des gîtes à *Anophélines* et du réservoir de virus;

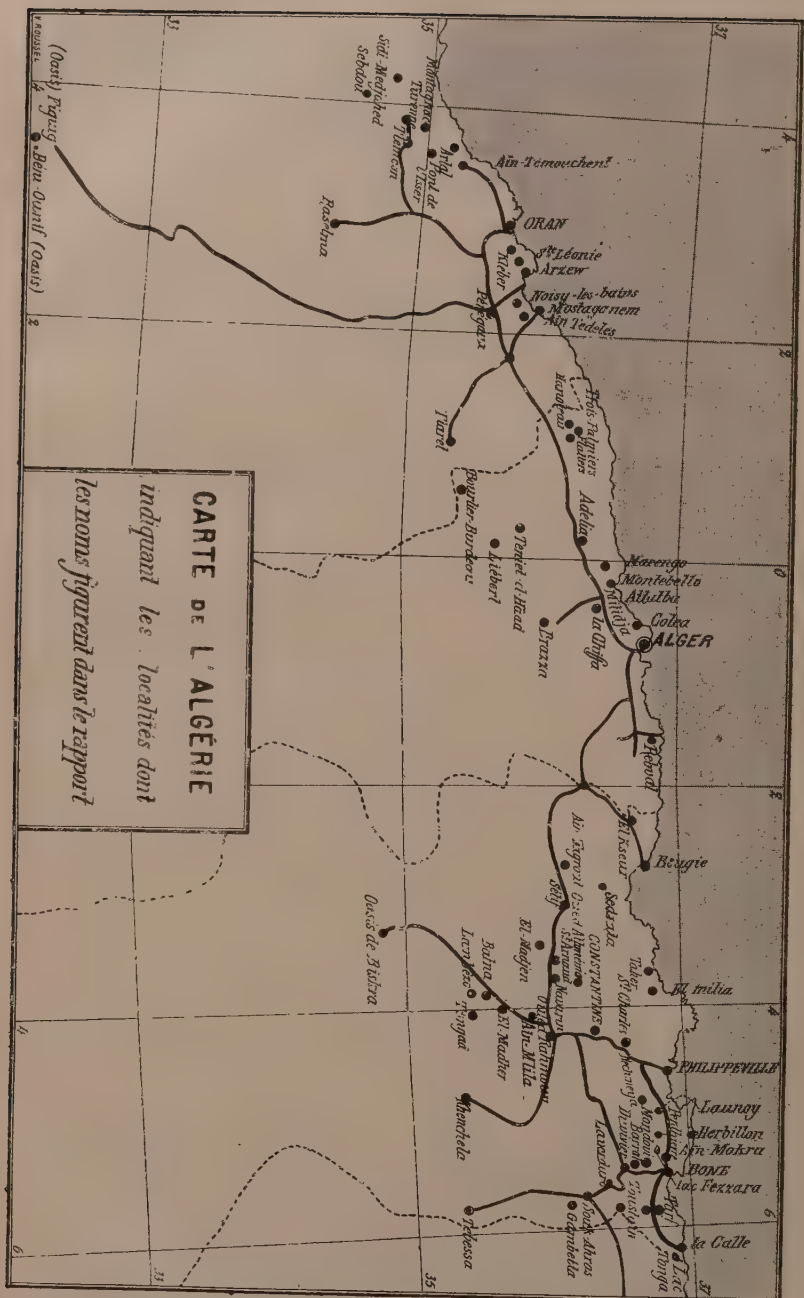
II. Mesures antilarvaires;

II *Bis*. Mesures contre les Moustiques adultes;

1. Campagne dirigée pour le compte du Gouvernement général de l'Algérie, par ordre de M. le Gouverneur général Jonnart.

2. Voir *Annales de l'Institut Pasteur* depuis 1902, et *Atti d. Soc. per gli Studi della Malaria*. Rome.

3. Les lecteurs qui désireraient posséder cette *Partie spéciale in extenso* sont invités à la demander à M. le Secrétaire de la Commission du paludisme, Gouvernement général, Alger.



III. Quinisation;

IV. Défense mécanique;

Modes d'évaluation des résultats de la prophylaxie;

Propagande antipaludique.

ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

En l'absence de toute statistique sérieuse, l'impression générale est que l'épidémie de 1908 a eu à peu près la même virulence que celle de 1907. Comparativement à l'année 1904, où le paludisme a été pandémique en Algérie, l'année 1908 a présenté une épidémie peu grave.

En différents points, des peuplements européens récents ont été fortement éprouvés (vallée de la Tafna). Dans la vallée de la Seybouse, les chaleurs exceptionnellement tardives de 1907 ont prolongé la saison paludique jusqu'en janvier 1908.

I

GITES À ANOPHÉLINES

1. — *Pluies.* L'hiver 1907-1908 a été presque partout relativement très sec, mais, par contre, les pluies ont été abondantes au printemps.

2. — *Durée de la vie aquatique des Anophélines en hiver, sur le littoral.* Des *Anopheles maculipennis* recueillis à Aïn-Mokra sont transportés à Alger où ils pondent en février. Les premiers adultes n'éclosent que 43 jours plus tard (température oscillant entre 9° et 20°): 6 jours à l'état d'œuf, 34 jours de vie larvaire, 3 jours de vie nymphale.

3. — *Suintements.* Nous signalons une fois de plus la grande importance des eaux de suintement comme gites à Anophélines : l'eau provenant d'une fuite d'un barrage construit dans le lit de l'oued Chiffa avait formé en juillet une série de petites marelles : une de ces marelles, grande comme deux pièces de 5 francs, contenait soixante-dix larves de *Pyretophorus myzomyia* de tout âge.

4. — *Plantes d'eau favorisantes.* Dans certains oueds du haut pays constantinois et oranais, le *Potamogeton densus*, plante submergée à petites feuilles d'un vert sombre, très serrées les unes contre les autres, forme une sorte de feutrage végétal épais favorable à la pullulation des larves d'Anophélines, même lorsque le courant d'eau est vif (oued Batna à Batna, oueds Boukhabouza et Taguescrit à Lambèse, oued Mina à Tiaret).

5. — *Élévation de la nappe souterraine.* Ce phénomène s'est manifesté en 1907 dans le haut pays constantinois (région de Saint-Arnaud); des marais se sont constitués dans des dépressions de terrain; certains de ces marais de petite étendue, après avoir causé une épidémie en 1907, dans le village de Navarin, se sont desséchés complètement au début de l'été 1908, après l'hiver sec de 1907-1908. Un autre, de très grande étendue, au lieu dit El-Madjén, a persisté : en Juin 1908, il s'étendait, immense gîte à Anophélines, sur une longueur de plusieurs kilomètres.

Par contre, dans l'Oranie, l'élévation de la nappe souterraine, qui en 1906 avait favorisé la formation d'un marais aux abords du village de Noisy-Bains, ne s'est plus reproduite les deux années suivantes : ce marais est rec dé le début de l'été 1908, et les mesures qui avaient été étudiées en vue d'obtenir son assèchement ne sont plus justifiées.

6. — *Larves d'Anophélines dans l'eau d'écoulement d'une source sulfureuse.* L'eau d'écoulement de la source sulfureuse de Noisy-Bains contient, à quelques dizaines de mètres du griffon, des larves d'*Anopheles maculipennis*, comme les mares voisines d'origine pluviale.

7. — *Gîtes à eau salée.* Il n'a point été trouvé de larves d'Anophélines, durant l'été 1908, dans l'eau des chotts de la région de Saint-Arnaud (observation du Dr Isnard). Par contre, *Pyrethrophorus chaudoyei* vit dans l'eau fortement salée à Beni-Ounif de Figui (Drs. Foley et Yvernault).

8. — *Gîtes artificiels.* Les tonneaux, baquets, servant aux besoins de la lessive dans les campagnes, sont d'ordinaire des gîtes à *Culex pipiens* et *Stegomyia* : dans certains cas, les larves d'Anophélines (*Anopheles maculipennis* seulement) peuvent s'y développer (gares du tramway de Bône à la Calle; et gares de l'Est-Algérien, observation de Mr. Labrousse).

9. — *Dates d'apparition des larves.* A Mondovi, les larves d'Anophélines ont fait leur apparition fin Mars; sur les bords des lacs Fezzara et Tonga qui sont dans la même région et ont un paludisme au moins égal, les larves sont encore absentes en fin Avril.

10. — *Hauteur du vol des Anophélines.* Les Anophélines sont montés à une hauteur de 112 mètres, des bords de l'oued Tafna jusqu'au sommet d'une colline où étaient campés des ouvriers.

11. — *Longueur du vol.* A Montebello, une zone de défense de 1,500 mètres de rayon a suffi; à Tourville et à Penthievre, la zone suffisante a été inférieure à un kilomètre; à Mondovi, elle a atteint deux kilomètres. A Mondovi, en automne, quelques Anophélines ont fait irruption; ils provenaient de gîtes situés à une distance supérieure à 2 kilomètres; de même à Penthievre, en automne, apparurent de nombreux Anophélines venant de gîtes distants de plus d'un kilomètre.

12. — Le vol d'un *Anopheles maculipennis* ou d'un *Anopheles algeriensis* diffère de celui d'un *Culex* ou d'un *Stegomyia*. L'*Anopheles* qui attaque, vole par saccades, tandis que le *Culex* a un vol plus lourd, ainsi que le montre le graphique. Ces observations ont été faites à Mondovi, Penthievre, Aïn-Mokra, Oued Zied, Ain-Dalia, et sur le littoral algérois.

13. — *Transport des Anophélines adultes.* A Mondovi, pendant les automnes 1907 et 1908, des Anophélines adultes ont été introduits par des voitures, qui, venant de Bône, traversaient la plaine.

14. — *Cheminement par étapes.* A Mondovi, les Anophélines ont traversé la zone défendue (de 2 kilomètres) par étapes successives. Sur les bords de la Tafna, les Anophélines ont atteint en automne les baraquements d'ouvriers installés au sommet d'une colline; au pied de la colline l'épidémie de paludisme a commencé dès le début de l'été; sur le sommet de la colline, au contraire, elle n'éclata qu'en automne. Il est probable que les Anophélines ne se sont élevés le long de la colline que par étapes successives.

Dans les prairies qui entourent le lac des Oiseaux (Dt. de Constantine), les Anophélines pullulent au printemps. La fenaison chasse en juillet ces Moustiques qui vont infester les maisonnettes forestières bâties sur les collines voisines.

15. — *Effet du vent.* La croyance populaire que le vent transporte les

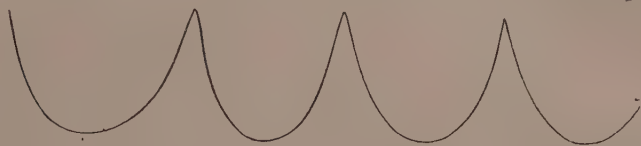


Schéma du vol d'un Anophéline.

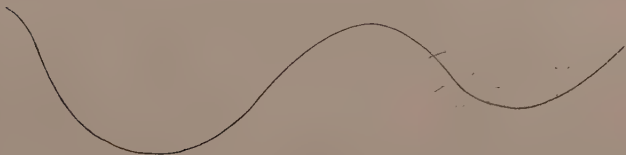


FIG. 2. — Schéma du vol d'un *Culex pipiens*

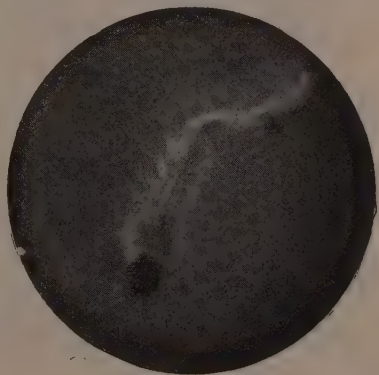
Moustiques peut être expliquée par ce fait que, durant les journées d'orage qui accompagnent les coups de vent, les Moustiques sont plus tourmentants qu'à l'ordinaire.

16. — *Refuges des adultes.* Lors de l'invasion d'Anophélines en hiver 1907 à Mondovi, il suffisait au Directeur de l'école d'ouvrir quelques instants sa bibliothèque pour voir s'y introduire aussitôt des *Anopheles*.

17. — *Piqûre indolore des Anophélines.* Chaque année, nous constatons en de nouvelles localités que les habitants ne s'aperçoivent pas de la piqûre des Anophélines qui existent dans la région : nous recueillons parfois dans leur propre chambre des Anophélines gorgés de sang. (Le Tarf, Toustain).

FIG. 3. —

Aspect caractéristique de la larve de *Pyretophorus myzomyifacies* : Tête noire, corps clair. Cet aspect suffit pour le différencier, à l'œil nu, de la larve d'*Anopheles maculipennis* et de la larve d'*An. algeriensis*.



La piqûre du *Pyretophorus myzomyifacies* peut ne provoquer absolument aucune démangeaison (expérience personnelle).

18. — *Observations sur les Anophélines d'Algérie.* Nous signalons la facilité avec laquelle on peut reconnaître, à l'œil nu, les larves de *Pyretophorus*

myzomyifacies, grâce au caractère suivant : tête noire et corps brun clair : cette coloration n'est visible qu'à l'état frais. (Voir fig. 3).

Les oueds de la Mitidja sont habités dans leur haute vallée montagneuse

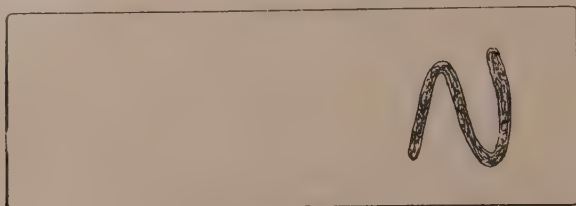


FIG. 4. — Frottis montrant tout le contenu des glandes salivaires, facile à observer complètement.

de l'Atlas par des *Pyretophorus myzomyifacies* et des *Anopheles maculipennis* et dans la partie basse de la plaine seulement par des *Anopheles maculipennis*.

19. — Détail de technique : Recherche des sporozoïtes dans les glandes salivaires des Anophélines. Arracher brusquement la tête du



FIG. 5. — Technique de la palpation de la rate.

Culicide avec une pince fine. Saisir le thorax avec cette pince : à la pression, une gouttelette formée de liquide et de tissus thoraciques broyés fait hernie du côté du cou. Faire un frottis figurant une ligne quelconque (en forme d'S ou de Z, par exemple) pour permettre d'explorer facilement toute la préparation avec l'objectif à immersion, ce que l'on n'obtiendrait pas si le frottis formait une tache.

20. — L'examen du thorax et des glandes salivaires des *Anopheles maculipennis*, capturés dans des localités où le réservoir de virus était quininisé, a donné le résultat suivant : 0 infecté par des sporozoïtes sur 25 examinés (Mondovi, Penthièvre, Montebello, Birtouta, Tourville) toutes localités dé-

fendues. Dans les localités non défendues, la proportion des Moustiques infectés est de 4 0/0.

21. — Comme les années précédentes, nous avons demandé à M. le D^r Auccaigne, médecin de colonisation à Vialar, de nous donner des renseignements sur les villages de Bourlier et Burdeau (Sersou) où les gîtes à Anophélines manquent. Il nous a répondu encore cette année : « Je n'ai constaté aucun cas de paludisme à Bourlier et à Burdeau. Je n'ai relevé aucun gîte à Anophélines dans ces localités. »

II

RÉSERVOIR DE VIRUS

Notre méthode d'appréciation de l'intensité du paludisme en un lieu par l'index endémique des grosses rates nous donne toujours satisfaction, dans l'Algérie proprement dite (au Sahara se présente un cas particulier qui fera l'objet d'un travail spécial). Notre technique a été adoptée spontanément par plusieurs médecins algériens.

Les tableaux suivants résument nos recherches d'index endémiques par les rates, en 1908, d'une part avant les chaleurs, d'autre part pendant et après les chaleurs.

Index du début des chaleurs.

| PROPORTION DES GROSSES RATES | | | | POURCENTAGE |
|------------------------------|----------------------------|---------------|---------------|-------------|
| Enfants. | de 0 à 5 ans..... | 247 sur 1087 | 1009 sur 3524 | 28,6 |
| | de 6 à 10 — | 444 sur 1465 | | |
| | de 11 à 15 — | 318 sur 972 | | |
| Adultes.. | (au-dessus de 15 ans)..... | 464 sur 2449 | | 18,9 |
| Totaux | | 1473 sur 5973 | | 24,6 |

Ces rates ont été palpées du 1^{er} février 1908 au 31 août 1908, dans les localités suivantes :

Département d'Alger : Montebello, Marengo, El-Affroun, La Chiffa, Attatba, Oued-el-Alleug, Koléa, Boufarik, Blida, Bouinan, Birtouta, Gué-de-Constantine, Mahelma, Chebli, Arba, Sidi-Moussa, Chéragas, Rouiba-Fort-de-l'Eau, Rivet, Rovigo, Ain-Taya, Réghaia, Alma, Corso, Saint-Pierre-Saint-Paul, Fondouk, Mouzaïaville, Brazza, Liébert, Hanoteau, Trois Palmiers.

Département de Constantine : Mondovi, Penthievre, Nechmeya, Barral, Gambetta, Toustain, Ain-Mokra, El-Madjen, Ain-Tagrout, Navarin, El-Madher.

Département d'Oran : Tourville, Sainte-Léonie, Kléber, Habra, Arlal, Pont-de-l'Isser.

Index des chaleurs et de la fin des chaleurs.

| PROPORTION DES GROSSES RATES | | | | POURCENTAGE |
|--------------------------------------|--------------------|---------------|--------------|-------------|
| Enfants. | de 0 à 5 ans..... | 267 sur 1316 | 865 sur 3609 | 23,9 |
| | de 6 à 10 — | 326 sur 1360 | | |
| | de 11 à 15 — | 272 sur 933 | | |
| Adultes.. (au-dessus de 15 ans)..... | | 722 sur 2171 | | 33,2 |
| Totaux..... | | 1597 sur 5780 | | 27,6 |

Ces rates ont été palpées, du 31 août au 31 décembre 1908, dans les localités suivantes :

Département d'Alger : Montebello, Marengo, El-Affroun, La Chiffa, Attatba, Oued-el-Alleug, Koléa, Boufarik, Blida, Bouinan, Birtouta, Gué-de-Constantine, Mahelma, Chebli, Arba, Sidi-Moussa, Chéragas, Rouiba, Fort-de-l'Eau, Rivet, Rovigo, Ain-Taya, Réghaia, Alma, Corso, Saint-Pierre-Saint-Paul, Fondouk, Mouzaïville, Brazza, Liébert, Hanoteau, Trois-Palmiers.

Département de Constantine : Mondovi, Penthievre, Nechmeya, Barral, Gambetta, Toustain.

Département d'Oran : Tourville, Sainte-Léonie, Kléber, Sidi-Medjahed vallées de la Zousfana, de la Saoura et du Guir (Sahara). Arlal, Pont-de-l'Isser.

1. — Tableau des résultats des examens microscopiques du sang de sujets habitant des localités paludéennes (jusqu'au 31 décembre 1908).

| NOMBRE D'EXAMINÉS | PARASITÉS PAR L'HÉMATOZOAIRE | | | Corps en demi- lune. | Corps en pessaire. | Avec grosse rate. |
|------------------------------------|---------------------------------|--------------------|---------|----------------------------|--------------------------|-------------------------|
| | Tierce maligne. | Tierce bénigne. | Quarte. | | | |
| 29 fébricitants..... | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 19 |
| 312 non fébricitants.. | 32 | 31 | 12 | 6 | 35 | 203 |
| Totaux : 341..... | 35 | 35 | 14 | 7 | 36 | 222 |
| 84 à hématozoaire du paludisme. | | | | | | |

2. — *Détail de technique. Mode de repérage des préparations.* Nous avons simplifié notre procédé de repérage des préparations de la façon suivante : le cercle de repérage est découpé dans le papier gommé percé de petits trous,

qui unit les timbres-poste ou les étiquettes. Ce procédé très simple nous permet de retrouver en quelques secondes un point intéressant d'une préparation.

3. — *Epidémie palustre grave, presque uniquement due au parasite de la tierce maligne.* Dans les chantiers de construction de Sidi-Medjahed (la



FIG. 6. — Mechta Tonga — Près du lac Tonga.
Aspect débile et vieillot d'un indigène paludéen
cachectique, de 48 ans, taille 1 m. 50 environ.

ligne de chemin de fer de Turenne à Marnia), au moins 10 cas de mort par paludisme. 7 examens de sang chez 7 survivants : 6 fois se révèle le parasite de la tierce maligne, 1 fois celui de la tierce bénigne.

4. — M. le D^r Salvan signale en mars 1908, à Morris, un cas mortel de bilieuse hémoglobinurique.

5. — Nous avons retrouvé dans les examens de sang pratiqués cette année, les *corps en pessaire* et les *corps en demi-lune* que nous avons déjà

signalés. Nous avons vu 36 fois les corps en pessaire et 7 fois les corps en demi-lune sur 311 examens de personnes habitant des localités paludéennes.

6. — *L'importance du voisinage des indigènes* est mise en évidence par les faits suivants : deux groupes de chantiers (groupe A et groupe B) ont été établis cet été, pendant le même espace de temps, à 5 kilomètres l'un de l'autre, dans la même région (Sidi-Medjahed), à une altitude sensiblement la même (400 à 500 mètres), tous deux à moins de 1.500 mètres de distance

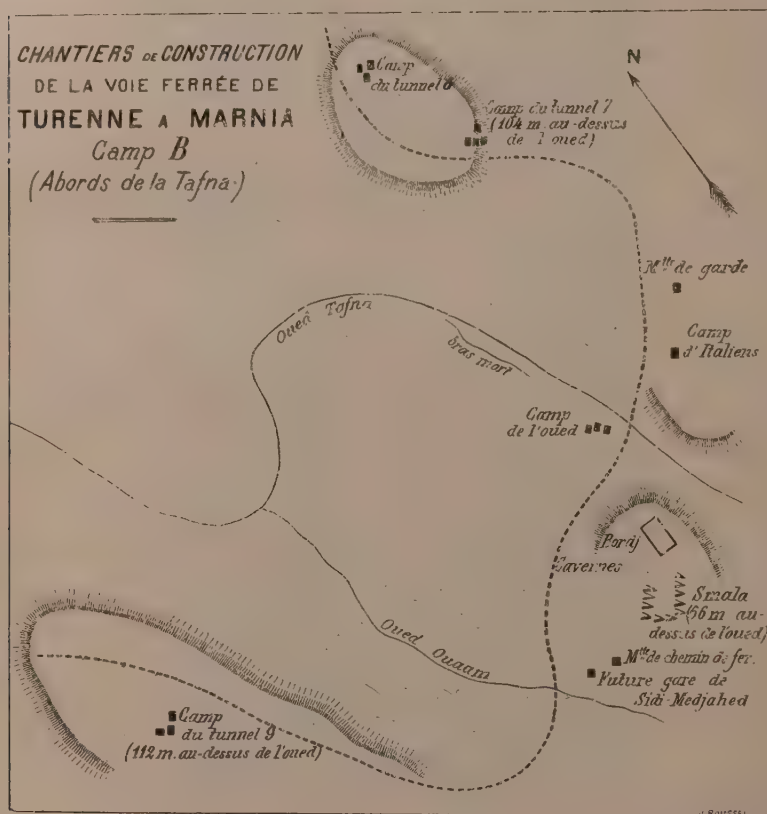


FIG. 7.

d'oueds coulant toute l'année au fond de vallées encaissées, gîtes à *Anopheles maculipennis*. (Voir fig. 7.)

Le chantier A subit une épidémie de paludisme d'une gravité exceptionnelle : le chantier B reste indemne. Or, le chantier A est uniquement composé d'Européens, et est établi dans une région déserte, absolument inhabitée à plusieurs kilomètres à la ronde ; dans le chantier B se trouvent de nombreux Marocains, et le camp est établi à proximité d'une agglomération indigène importante, la smala de Sidi-Medjahed. Les familles indigènes composant cette smala souffraient des fièvres les années précédentes, avant

l'établissement des chantiers. En automne 1908, l'index endémique est de 67,1 0/0. D'un côté pas de virus local, de l'autre, réservoir de virus abondant alors que les gîtes à Anophélines sont identiques de part et d'autre.

7. — *Remuement de terres, cause présumée de paludisme.* Dans le cas de l'épidémie de Sidi-Medjahed, citée plus haut, on a pu observer que: 1° le chantier A, qui est resté indemne, avait remué 100.000 mètres cubes de terre; 2° le chantier B, désorganisé par l'épidémie de paludisme, en avait remué 10 fois moins (10.000 mètres cubes). Par ce fait d'observation, on peut, une fois de plus, faire justice de l'ancienne théorie, si ancrée encore dans l'esprit des colons algériens, théorie qui veut que les « remuements de terre » provoquent des épidémies de paludisme.

8. — *Danger colporté par les émigrants kabyles.* Nous signalons à nouveau le réservoir de virus ambulant constitué par les milliers de moissonneurs, vendangeurs et mineurs kabyles ou marocains qui parcourent l'Algérie pendant la saison chaude.

III

SUJETS EXPOSÉS

Durant l'épidémie de Sidi-Medjahed, on a remarqué que les ouvriers italiens (maçons, carriers, tailleurs de pierre), qui se nourrissaient mieux que les ouvriers espagnols (en général simples manœuvres ou terrassiers), étaient moins gravement atteints par le paludisme.

ÉTUDES PROPHYLACTIQUES

DIFFICULTÉS DE LA PROPHYLAXIE

Nous sommes heureux de constater que dans les localités où les campagnes antipaludiques sont instituées depuis plusieurs années, la population s'intéresse aux mesures prises, et en proclame les bons résultats, soit par la voie de la presse locale (Mondovi, Penthièvre), soit par l'accueil empreint de reconnaissance réservé à ceux qui ont institué la campagne (Tourville, Sainte-Léonie, Beni-Messous).

PROCÉDÉS DE PROPHYLAXIE

I. — ÉLOIGNEMENT DU RÉSERVOIR DE VIRUS ET DES GÎTES

Cette mesure antipaludique a été prise inconsciemment pendant la construction de la ligne de chemin de fer de Turenne à Marnia (voir plus haut). Le chantier A, ne comprenant que des Européens et établi dans une région déserte, n'a pas souffert du paludisme. Cette mesure préventive (éloignement des indigènes) pourrait peut-être être appliquée en Oranie, où la main-d'œuvre espagnole ne manque pas.

Par un fâcheux hasard, tous les nouveaux venus européens au centre de

Brazza, en 1908, ont été des anciens paludéens porteurs de grosses rates. Les mesures contre les gîtes à Anophélines ont heureusement combattu le danger de ce nouvel apport de virus. (Observation du D^r Susini.)

II. — MESURES ANTILARVAIRES

Nous avons, dans les trois départements algériens, trois agents antilarvaires éduqués spécialement, qui dirigent les mesures antilarvaires à Mondovi, Penthievre, Gambetta, Montebello, Tourville, Sainte-Léonie: M. Pellegrin, inspecteur du service antipaludique à Bône, M. Landes, sous-inspecteur à Alger, M. Salles, chef cantonnier des Ponts et Chaussées, à Arzew. Ces agents, dont deux (MM. Pellegrin et Landes) sont sous nos ordres immédiats, éduquent, au cours des campagnes, des ouvriers antilarvaires que, d'année en année, on établit à poste fixe dans une localité à défendre, exemple : M. Marchal à Mondovi, Areski à Gambetta.

1^o Comme nous l'avons déjà exposé, les agents du service antipaludique ne s'occupent que des *petites mesures antilarvaires*; faucardement, pétrolage, drainage, comblement ou vidange des marelles et trous d'eau, régularisation des rigoles et petits canaux d'irrigation. Nous appelons *grandes mesures antilarvaires* les gros travaux d'assainissement, relevant de l'art de l'ingénieur : grands canaux de dessèchement et autres entreprises d'hydraulique agricole. Nous répétons encore cette année cette constatation, faite aussi par nos collègues d'Italie, que les soi-disants grands travaux d'assainissement laissent un pays aussi insalubre qu'ils l'ont trouvé ; leur avantage est de permettre la mise en culture, qui comporte ce que nous définissons les petites mesures antilarvaires. Le propre de celles-ci est d'être simples, peu coûteuses et de représenter toujours, en même temps qu'une amélioration hygiénique, une bonification agricole.

Nous en donnons ci-dessous quelques exemples, relevés cette année :

A. Les abords marécageux de l'Aïn-Sidi-Rached, à Montebello, étaient drainés, les années précédentes, au moyen de petits fossés à ciel ouvert, que les bestiaux détruisaient rapidement, ce qui nécessitait une réfection bi-mensuelle. Cette année, ces drains ont été comblés au moyen de gros cailloux roulés, sans terre, puis recouverts de gravier. Depuis le début de l'été 1908, ce drainage en pierres sèches a suffi pour permettre l'infiltration souterraine des eaux et n'a plus exigé d'entretien.

B. A Gambetta, on creuse, pour l'eau d'écoulement d'un abreuvoir,

deux rigoles parallèles, qui fonctionnent à tour de rôle pendant une semaine : ainsi les larves n'ont pas le temps d'évoluer, et les deux rigoles permettent une irrigation plus parfaite.



FIG. 8. — Grandes mesures antilarvaires à l'Oued-Djer.
Etat avant les travaux 30 mars 1908.

2° De concert avec le Dr Trabut nous essayons, pour le dessèchement des bas-fonds inondés, plusieurs milliers de *Taxodium distichum*, ou Cypres chauve d'Amérique, que l'on plante dans l'eau, et dont les racines jouissent d'un fort pouvoir absorbant ;

3° Sur l'indication du Dr Trabut, nous mettons en expérience, dans des gîtes naturels, des petits Poissons très voraces, indigènes en Berbérie : *Tellia apoda* et *Cyprinodon iberus* ;

4° Un bon exemple des travaux d'assainissement qui répondent à notre conception des *grandes mesures antilarvaires* est fourni par les travaux exécutés par le Service spécial de la Colonisation dans le lit abandonné de l'Oued-Djer (Mitidja). Ce lit graveleux, fortement encaissé, contenait, sur 1.500 mètres environ, une série de cavités pleines d'eau, puis, sur une section de 3 kilomètres, une nappe continue d'eau, ces cavités et cette nappe étant de redoutables gîtes à Anophélines. Cette région, très riche et toute proche d'Alger, était inhabitable par suite du paludisme

On n'a pas, suivant la vieille routine, remblayé complètement ce lit par les méthodes usuelles. Mais par des innovations heureuses et très pratiques, et grâce à l'aide d'un syndicat local, créé à cet



FIG. 9. — Etat pendant les travaux 8 juillet 1908.

effet, on a décapé la crête des berges pour combler seulement la partie mouillée de l'oued, où un mince chenal subsiste seul. Des plantations de 30.000 arbres ont été réparties dans le bas-



FIG. 10. — Etat après les travaux 26 décembre 1908.

fond. Ces terrassements terminés en automne 1908 n'ont pas encore pu donner de résultats et auront sans doute besoin d'être surveillés et complétés. Mais ils ont déjà transformé, et pour

une dépense peu élevée, un vaste et inaccessible marais en un mince fossé, facile à maintenir exempt de larves.

II bis. — MESURES CONTRE LES ADULTES.

Nous obtenons de meilleurs résultats en projetant la poudre de pyrèthre dans les appartements, qu'en la faisant brûler. M. Pellegrin a imaginé de détruire les Anophélins réfugiés dans les caves, à Mondovi et à Penthievre, en obturant l'orifice des soupiraux par une vitre dont la face dirigée vers l'intérieur est enduite de glu. Les Moustiques viennent s'engluier en essayant de sortir des caves. Les caves jouent le rôle de « trous-pièges » naturels.

III. — QUININISATION

Pour favoriser l'extension de la quininisation préventive et curative en Algérie, nous avons pris l'initiative de deux sortes de mesures :

1^o Élaboration, dès 1906, d'une entente avec les pharmaciens pour assurer l'approvisionnement de tous les centres en bonne quinine, vendue sous une forme agréable, toute dosée, à prix fixes et connus ;

2^o Expérimentation de la quininisation tous les trois jours, avec soixante centigrammes, comparativement avec la quininisation journalière, avec vingt centigrammes. Il serait en effet plus simple et moins coûteux de déranger un quininisateur tous les trois jours que tous les jours ;

1^o *Entente avec les pharmaciens.* — La quininisation préventive des personnes indemnes, la quininisation curative des anciens infectés (en particulier des indigènes, principal réservoir de virus) constituent une des bases les plus importantes de l'anti-paludisme en Algérie.

Pour que cette quininisation se fasse dans de bonnes conditions, il faudrait :

1^o Que le public puisse se procurer facilement, en abondance, la quinine ;

2^o A des prix stables et connus ;

3^o Sous une forme agréable, toute dosée, par exemple en dragées de bichlorhydrate, à l'imitation de ce que le professeur A. CELLI a fait faire par l'État italien.

Dans le but de réaliser ce postulat, nous nous sommes mis en rapport, durant l'hiver 1906-1907, avec M. le Prof. CAZENEUVE, qui venait d'être rapporteur à la Chambre du Budget de l'Algérie, et nous avons rédigé, de concert avec lui, un projet appelé depuis,

dans les journaux de pharmacie, projet SERGENT-CAZENEUVE.

Il nous a paru possible qu'une entente intervint entre le Gouvernement Général de l'Algérie et les Pharmaciens algériens, pour que l'expansion de la quininisation fût facilitée, sans porter atteinte au privilège des Pharmaciens.

Nous avons saisi à la fois de notre projet le Gouvernement général de l'Algérie et le Président du Syndicat des Pharmaciens d'Alger, M. RAMIGEON, qui est en même temps Vice-Président de la Fédération des Sociétés de Pharmacie du Sud-Est. M. RAMIGEON a, durant l'année 1907, fait une enquête auprès des autres Syndicats algériens et des Pharmaciens indépendants.

Le 14 décembre 1907, M. JONNART, Gouverneur Général de l'Algérie, instituait, par arrêté, une Commission destinée à étudier les mesures propres à faciliter, en Algérie, la vente de la quinine. Cette Commission, présidée par M. LUCIANI, Directeur des Affaires indigènes, comprenait M. RAMIGEON, Président du Syndicat des Pharmaciens d'Alger; M. le Prof. TRABUT, qui avait déjà fait prendre, il y a plus de 15 ans, des mesures pour la diffusion de la quinine; le Dr SERGENT; M. MEUNIER, inspecteur général des Services d'Assistance; le Dr MASSONET, délégué des Médecins de colonisation d'Alger. Cette Commission réunie le 17 mars 1908, a adopté à l'unanimité le texte suivant, qui est celui du projet SERGENT-CAZENEUVE, avec quelques modifications de détail :

La vente de la quinine au public est réglementée de la façon suivante :

1° Localités situées dans une zone mesurant 8 kilomètres de rayon autour d'une pharmacie :

Les sels de quinine déterminés par l'Administration seront vendus d'après un tarif arrêté par le Gouverneur Général, après avis d'une Commission au sein de laquelle sera appelé un délégué du corps pharmaceutique algérien. En cas de variation importante dans les cours, ce tarif pourra être révisé dans les mêmes formes, soit sur la demande du délégué des pharmaciens, soit sur l'initiative de l'Administration.

Les pharmaciens devront posséder :

I. Un approvisionnement de bichlorhydrate de quinine pur, en dragées de 20 centigrammes de sel pour 30 centigrammes de sucre;

II. Un sel insoluble de quinine sous une forme à déterminer.

2° Localités situées hors de la zone de 8 kilomètres de rayon autour d'une pharmacie :

a. S'il y existe un médecin de colonisation ou communal, ce médecin sera tenu d'assurer la vente de la quinine exactement comme un pharmacien dans le cas ci-dessus.

b. Dans les localités très éloignées des centres où sont établis des pharmaciens ou des médecins autorisés à débiter des produits pharmaceutiques, seront installés des dépôts de quinine confiés à des agents des services publics.

L'approvisionnement de ces dépôts sera fait par les pharmaciens les plus rapprochés ou, dans les circonscriptions qui en sont dépourvus, par l'Assistance publique.

Les personnes chargées de ces dépôts devront livrer ces produits au prix marqué à l'extérieur en français et en arabe. Elles bénéficieront d'une remise sur le prix de vente.

La Commission de tarification désignera les maisons qui seront admises par l'Administration à fournir de la quinine. Elle déterminera aussi la forme sous laquelle la quinine sera vendue au public.

M. le Gouverneur général, ayant approuvé ces conclusions, institua une Commission permanente de tarification, comprenant à peu près les mêmes membres, et dont les travaux, déjà commencés, sont en bonne voie. Dans quelques mois, l'approvisionnement nécessaire étant réalisé, l'organisation nouvelle fonctionnera, et est appelée à réussir si les Pharmaciens l'acceptent partout. D'ailleurs, une opposition injustifiée de leur part pourrait faire songer au Gouvernement à proposer des mesures législatives restreignant, sur ce point spécial, les dispositions de la loi du 12 Germinal an XI. Quoi qu'il advienne, nous devons être reconnaissants à M. le Gouverneur Général JONNART de l'appui constant que sa haute autorité prête à la cause de l'hygiène en Algérie, et des progrès réalisés sous son administration.

2^e *Essai de différents modes de quininisation.* — La quininisation a été journalière (20 centigrammes *pro die*) à Chéragas, Attatba, Tourville, Sainte-Léonie, Mondovi, Penthievre.

La quininisation a eu lieu tous les trois jours (60 centigrammes chaque fois, pour les adultes; doses proportionnées pour les enfants : 30 et 20 centigrammes), à Montebello, Birtouta.

La quininisation a eu lieu tous les 6 jours (60 centigrammes chaque fois, pour les adultes; doses proportionnées pour les enfants), dans la région de l'ancien lit de l'oued Djer (Mitidja).

Nous avons essayé de donner un gramme de quinine tous les 4 jours (indigènes de la Mitidja) suivant la méthode de Plehn. Nous nous sommes heurtés, malgré tous nos efforts, à un refus absolu d'accepter une dose aussi forte. Les troubles de quinine étaient marqués chez beaucoup de sujets. Nous avons dû abandonner cet essai.

Nous avons obtenu sensiblement le même résultat dans le traitement curatif des anciens infectés par la quininisation avec 60 centigrammes tous les trois jours que par la quininisation journalière avec 20 centigrammes.

Un bon résultat analogue obtenu avec la quininisation avec 60 centigrammes tous les 6 jours nous indique l'intérêt de nouveaux essais dans cet ordre d'idées :

La palpation des rates nous donne les résultats suivants :

| | | AMÉLIORATION | | PAS DE MODIFICATION | | AGGRAVATION | |
|--|--|----------------------|------------|---------------------|---------------------------|--------------------------------------|-------------|
| | | Redevenues normales. | Diminuées. | Restées normales. | Restées de même grosseur. | De normales devenues hypertrophiées. | Augmentées. |
| <i>Quininisation quotidienne : 20 centigr.</i> | Attatba, Beni-Messous, Mondovi, Penthievre, Tourville, Sainte-Léonie | 7 | 29 | 431 | 27 | 15 | 12 |
| | | 6,9 0/0 | | 87,9 0/0 | | 5,1 0/0 | |
| <i>Tous les 3 jours : 60 centigr.</i> | Montebello, Goujili, Birtouta. | 1 | 11 | 119 | 9 | 3 | 3 |
| | | 8,2 0/0 | | 87,6 0/0 | | 4,1 0/0 | |
| <i>Tous les 6 jours : 60 centigr.</i> | Région de l'ancien lit de l'oued Djer. | 0 | 6 | 40 | 11 | 1 | 3 |
| | | 9,8 0/0 | | 83,6 0/0 | | 6,5 0/0 | |

Le nombre total des personnes quininisées régulièrement par des quininisateurs, est de 2,750.

Le nombre des personnes quininisées irrégulièrement, non par des quininisateurs, est de 400.

Dans ces chiffres n'entrent pas les personnes quininisées par les différents médecins collaborateurs. (Voir la partie spéciale.)

Pour les résultats de la quininisation bien surveillée, dans les champs de démonstration, voir plus loin les tableaux, pages 75 et 76.

Les dragées de bichlorhydrate de quinine à 20 centigrammes ont été employées presque uniquement, et très appréciées. Des comprimés d'éthylcarbonate de quinine (euquinine), à 15 centigrammes, ont été donnés aux enfants trop jeunes pour avaler les dragées.

La quininisation a été confiée, dans les champs de démonstration et dans les localités à réservoir de virus abondant, à des Européens. En 1908, furent employés 11 quininisateurs européens (8 hommes, 3 femmes), qui en général nous ont donné satisfaction.

Nous n'avons qu'à nous louer du concours très précieux des institutrices qui, au nombre de 11, et des instituteurs, qui, au nombre de 5, ont quininisé les enfants des écoles au printemps et à l'automne. Chaque année, nous voyons les excellents résultats de la *quininisation à l'école*.

Les marabouts, auxquels nous avons demandé de nous aider dans notre propagande en faveur de la quininisation, sont restés indifférents aux campagnes hygiéniques organisées chez leurs coreligionnaires. L'éducation des indigènes, en pays paludéen, pour ce qui concerne la quininisation journalière préventive, est absolument illusoire : même chez les indigènes de Chéragas (tribu des Beni-Messous) qui font preuve d'un assez bon esprit, s'impose la nécessité d'un quininisateur procédant chaque jour à une distribution régulière individuelle. Les D^{rs} Lamotte, Pagès, ont procédé eux-mêmes à la quininisation des localités où ils dirigeaient la campagne antipaludique.

La quininisation, commencée fin mars, a dû être continuée jusqu'à la fin de décembre à Mondovi. En général, elle dure 6 mois.

En conclusion, la quininisation avec 60 centigrammes tous les 3 jours ou tous les 6 jours ayant donné sensiblement les mêmes résultats que la quininisation journalière avec 20 centigrammes, nous étendrons des essais de sa mise en pratique, car elle simplifie l'organisation et réduit les frais d'indemnités aux quininisateurs.

Le tableau page 74 montre que, chez les traités, l'index endémique est descendu, du printemps à l'automne, de 26,9 0/0 à 22,3 0/0 tandis qu'il est monté chez les témoins, pendant le même laps de temps, de 32,8 0/0 à 36,5 0/0.

IV. — DÉFENSE MÉCANIQUE

La défense mécanique des logements est appréciée des gens soigneux, chez qui elle donne de bons résultats. Elle se généralise peu à peu, surtout chez les fonctionnaires. Comme nous l'avons déjà dit, c'est un procédé de luxe, applicable seulement dans certaines catégories de la population.

Fonctionnaires ou agents des services publics.

Liste des fonctionnaires grillagés

| | Département d'Alger. | Département de Constantine. | Département d'Oran. |
|------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|------------------------|
| Hôpital..... | | | 1 Pavillon. |
| Instituteurs et institutrices..... | 8 | 8 | 2 |
| Ponts et chaussées..... | 3 | | |
| | — 5 baraquements Halloula. | | |
| Recev. des Postes et Télégraphes. | 14 | 3 | 3 |
| Administrat. de Commune mixte. | | 3 | |
| Médecins de colonisation..... | | 3 | 1 |
| Curés..... | | 3 | |
| Gendarmerie (toute la brigade)... | | 1 | 1 |
| Expert du service phylloxérique. | | 1 | |
| Gardes forestiers..... | Quelques-uns dans chaque département. | | |

MODES D'ÉVALUATION DES RÉSULTATS DE LA PROPHYLAXIE

Comme les années précédentes, nous avons choisi une localité témoin, où nulle prophylaxie n'était tentée, dans le voisinage de chaque localité soumise à la prophylaxie antipaludique.

Les recherches de contrôle ont été basées sur la comparaison du nombre des Anophélines, larves et adultes, ainsi que sur la comparaison du pourcentage des grosses rates au printemps et à l'automne, d'une part dans la localité défendue, d'autre part dans la localité témoin.

PROPAGANDE

On continue à assurer le placement dans chaque wagon des chemins de fer d'Algérie, dans les bureaux de poste, mairies, etc., de petites affiches « contre le paludisme ». Chaque école est munie d'une planche murale coloriée. Des brochures, conférences sur le paludisme, recommandations pour se défendre contre le paludisme (illustrées), sont distribuées par milliers chaque année par les soins du Gouvernement Général. Des conférences sur le paludisme sont faites par certains médecins et des instituteurs, à l'aide de clichés à projection fournis par le Gouvernement Général. Nous signalons l'intérêt des leçons de choses de certains instituteurs, qui apprennent à leurs écoliers à reconnaître les Anophélines dans les mares, oueds, et leur enseignent la façon de les détruire.

PARTIE SPÉCIALE

Nous ne donnerons ici qu'un court résumé de la *Partie Spéciale* de ce *Rapport*, que le lecteur pourra se procurer *in extenso* en s'adressant au Gouvernement Général de l'Algérie (lutte antipaludique).

Comme les années précédentes, nous avons appliqué notre activité à la poursuite de 3 buts principaux :

I. Dans les CHAMPS DE DÉMONSTRATION, expérimenter par nous-mêmes, ou par nos agents du Service antipaludique, les différentes méthodes connues ou à vérifier, de façon à donner des *leçons de chose* à la population.

II. ÉTENDRE PROGRESSIVEMENT chaque année la mise en défense sur le territoire découpé en sections, en commençant par les environs d'Alger (plaine de la Mitidja et Sahel algérois).

III. Faire organiser des campagnes antipaludiques en DIFFÉRENTES LOCALITÉS FIÉVREUSES par les médecins, les ingénieurs etc., qui s'y prêtent. Faire ou faire faire des études épidémiologiques là où les intéressés se plaignent d'un paludisme violent.

I. CHAMPS DE DÉMONSTRATION

D^t d'Alger : Montebello.

D^t d'Oran : Tourville, Sainte-Léonie.

D^t de Constantine : Mondovi, Penthievre.

Du printemps à l'automne, les rates sont :

| | | (AMÉLIORATION) | | (ÉTAT STATIONNAIRE) | | (AGGRAVATION) | |
|-------------|-------------------|---------------------|----------|---------------------|---------------------------|-------------------------------------|-------------|
| | | Redevenus normales. | Diminué. | Restées normales. | Restées de même grosseur. | De normales devenues hypertrophées. | Augmentées. |
| TRAITÉS | Montebello..... | | 2 | 32 | 1 | | 1 |
| | Mondovi..... | 6 | 13 | 95 | 17 | 8 | 8 |
| | Penthievre..... | | 5 | 45 | 2 | 3 | 1 |
| | Tourville..... | 2 | | 117 | 1 | 1 | 1 |
| | Sainte-Léonie ... | 4 | | 58 | 2 | 1 | |
| | | 12 | 20 | 357 | 33 | 13 | 11 |
| | | 32 (7,17 0/0) | | 390 (87,4 0/0) | | 24 (5,3 0/0) | |
| NON TRAITÉS | Karaout-Serhane. | | | 30 | | | 3 |
| | Barral-Guébar... | | 1 | 7 | 11 | | 6 |
| | Nechmeya..... | 1 | | 25 | 2 | 3 | |
| | Kléber..... | 1 | | 55 | | 4 | |
| | | 2 | 1 | 117 | 13 | 7 | 9 |
| | | 3 (2,0 0/0) | | 130 (87,2 0/0) | | 16 (10,7 0/0) | |

Index endémique avant et après les chaleurs :

Index endémique avant et après les chaleurs :

| | | Index endémique avant les chaleurs. | | | | | | Après les chaleurs. | | | | | |
|--|--|-------------------------------------|----------------|-----------------|----------------------|----------------------|------------|---------------------|----------------|-----------------|----------------------|----------------------|---------|
| | | ENFANTS | | | | ADULTES | ENFANTS | | | | ADULTES | | |
| | | De 0 à 5 ans. | De 6 à 10 ans. | De 11 à 15 ans. | Total de 0 à 15 ans. | (De plus de 15 ans.) | TOTAL | De 0 à 5 ans. | De 6 à 10 ans. | De 11 à 15 ans. | Total de 0 à 15 ans. | (De plus de 15 ans.) | TOTAL |
| Champs de démonstration. | Montebello..... | 1/4 | 5/6 | 5/10 | 11/20 | 13/38 | 4/58 | 3/8 | 5/6 | 1/3 | 9/17 | 12/26 | 21/43 |
| | Mondovi..... | 20/73 | 65/186 | 22/93 | 107/352 | 38/122 | 145/474 | 15/39 | 33/125 | 16/48 | 64/232 | 42/193 | 106/425 |
| | Penthièvre..... | 7/16 | 25/51 | 6/12 | 38/79 | 9/45 | 47/124 | 4/8 | 14/31 | 5/20 | 23/59 | 5/28 | 28/87 |
| | Tourville..... | 0/23 | 5/63 | 0/30 | 5/116 | 4/47 | 9/163 | 1/35 | 2/83 | 2/30 | 5/148 | — | 5/148 |
| | Sainte-Léonie..... | 4/47 | 6/42 | 8/11 | 18/100 | 8/41 | 26/111 | 2/18 | 3/40 | 5/20 | 10/78 | — | 10/78 |
| | | 251/930 | | | | | 170/761 | | | | | à 22,3 0/0 | |
| Localités des champs de démonstration. | | Index endémique réduit de..... | | | | | à 22,3 0/0 | | | | | | |
| Localités des champs de démonstration. | Karaoul-Serhane, témoin de Montebello. | 0/9 | 0/6 | 0/7 | 0/22 | 3/12 | 3/34 | 1/6 | 3/5 | 1/6 | 5/17 | 3/44 | 8/31 |
| | Barral-Guébar, témoin de Mondovi..... | 22/25 | 28/30 | 8/10 | 58/65 | — | 58/65 | 14/14 | 36/36 | 7/7 | 57/57 | — | 57/57 |
| | Nechmeya, témoin de Penthièvre..... | 2/9 | 8/8 | 4/29 | 14/46 | 6/26 | 20/72 | 3/8 | 8/20 | 2/12 | 13/40 | 10/23 | 23/63 |
| | Kléber, témoin de Tourville et de Sainte-Léonie..... | — | 6/53 | 0/35 | 6/88 | 2/12 | 8/100 | — | 2/55 | 10/54 | 12/109 | 1/46 | 13/125 |
| | | 89/271 | | | | | 101/276 | | | | | à 36,5 0/0 | |
| | | 32,8 0/0 | | | | | | | | | | | |

EFFETS DE LA CAMPAGNE SUR LES SUJETS EXPOSÉS

MONTEBELLO (5^e CAMPAGNE). — *Européens indemnes ou sensibles* : 54, dont 2 nouveau-nés. 0 cas de *première invasion*. *Européens anciens infectés* : 20. *Rechutes* : 4.

TÉMOINS : *Ferme M.* — *Européens indemnes ou sensibles* : 5. *Cas de première invasion* : 1.

Camp Halloula. — 19 ouvriers : 60 jours d'indisponibilité pendant 3 mois d'automne. 1 entrée à l'hôpital.

Marengo et Desaix. — 10 cas de première invasion chez des Européens, constatés par des médecins.

TOURVILLE (3^e CAMPAGNE). — *Européens* : 1.000 habitants. 41 nouveau-nés : 0 cas de *première invasion*.

SAINT-LÉONIE (2^e CAMPAGNE). — Quinisation mal faite. *Européens* : 300 habitants : 17 nouveau-nés de décembre 1907 à décembre 1908 : 2 cas de *première invasion*.

TÉMOIN : *Ferme C.* — *Européen indemne* : 1 personne : 1 cas de *première invasion*.

MONDOVI (2^e CAMPAGNE). — *Européens* : 800 : 52 nouveau-nés de décembre 1907 à décembre 1908 : 2 cas de *première invasion* chez des nouveau-nés. *Rechutes* : bien moins nombreuses qu'en 1907.

PENTHIÈVRE (2^e CAMPAGNE). — *Européens* : 200 : 2 nouveau-nés, de décembre 1907 à décembre 1908 : 1 cas douteux de *première invasion* chez un nouveau-né.

TÉMOINS : *Barral. Nechmeya. Guébar.* — D'après les D^{rs} Marbot et Lévy : cas nombreux de paludisme. *Rechutes* fréquentes et graves.

II. EXTENSION DE L'ANTIPALUDISME. *Plaine de la Mitidja*

Le tableau suivant donne les index endémiques de la plaine de la Mitidja avant et après les chaleurs.

Les heureux résultats de la quinisation sont montrés dans les tableaux, pages 76 et 79. Mais les bons effets du traitement curatif du réservoir de virus sont cachés, dans le tableau suivant, pour quelques localités, comme Montebello et Birtouta, parce qu'il y a eu *apport de virus* étranger dans ces localités, entre le printemps et l'automne. L'index endémique d'automne, qui est le pourcentage de toutes les grosses rates présentes à ce moment-là, comprend donc des grosses rates importées d'ailleurs et non soumises au traitement.

III. AUTRES LOCALITÉS FIÈVREUSES

COMMUNES ET ÉTAT

Etudes épidémiologiques :

D^t d'Oran : Turenne, Noisy-les-Bains, Vallées de l'oued Zousfana, de l'oued Guir, de l'oued Saoura, Sidi-Medjahed.

D^t de Constantine : Aïn-Tagrout, El-Madjen, Condé-Smendou, El Madher, lac Fezzara, lac Tonga.

Etudes épidémiologiques et prophylactiques :

D^t d'Alger : Ancien lit de l'Oued-Djer. Brazza (D^r Susini). Adelia (D^r Lécuyé). Vauban (D^r Bartoli). Hanoteau (D^r Cambillet). Liébert (D^r Aucaigne). Bourlier-Burdeau (D^r Aucaigne). Sidi-Aissa (D^r Dartigues).

D^t d'Oran : Montagnac (D^r Cubry). Pont de l'Isser (D^r Vidal). Arlal (D^r Creutz). Beni-Ounif de Figuig (D^{rs} Foley et Yvernault).

D^t de Constantine : Herbillon (D^r Graziani). Taher (D^r Pagès). Périgotville (D^r Bertrand). Toustain (D^r Hybram). Qçar-Sbahi (M. Tailhandier). Aïn-Babouch (id.). Navarin (D^r Isnard). Gambetta.

PARTICULIERS appliquant la prophylaxie :

Chemins de fer : de l'État (en Oranie et Est-Algérien), Ouest-Algérien, P.-L.-M., Bône-Guelma; CFRA, Bône-Aïn-Mokra-Saint-Charles, Bône à la Calle.

Le Gérant : G. MASSON.
